

TARTU RIIKLIKU ÜLIKOOLI

TOIMETISED

УЧЕНЫЕ ЗАПИСКИ

ТАРТУСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА

ACTA ET COMMENTATIONES UNIVERSITATIS TARTUENSIS

612

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ
ТЕОРЕТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Труды по медицине

TARTU RIIKLIKU ÜLIKOOLI TOIMETISED
УЧЕНЫЕ ЗАПИСКИ
ТАРТУСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА
ACTA ET COMMENTATIONES UNIVERSITATIS TARTUENSIS
ALUSTATUD 1893.a. VIHK 612 - ВЫПУСК ОСНОВАН В 1893.r.

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ТЕОРЕТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Труды по медицине



ТАРТУ 1982

Редакционная коллегия:

Ю. Аренд, Э. Васар (председатель), К. Гросс, К. Кырге,
К. Пыдер, Я. Рийв, Ю. Саарма, В. Салупере (зам. пред-
седателя), Э. Сепп, И. Таммеорг, А. Тикк, Л. Тяхепыльд

Ответственный редактор выпуска:

А. Ленцнер

© Тартуский государственный университет, 1982

Ученые записки Тартуского государственного университета.

Выпуск 612.

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ТЕОРЕТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ.

Труды по медицине.

На русском языке.

Резюме на английском языке.

Тартуский государственный университет.

ЭССР, 202400, г.Тарту, ул.Оликооли, 18.

Ответственный редактор А. Ленцнер.

Корректоры Н. Чикалова, М. Лаар.

Подписано к печати 6.07.1982.

МВ 07071.

Формат 60х90/16.

Бумага писчая.

Машинопись. Ротапринт.

Учетно-издательских листов 6,74.

Печатных листов 7,0.

Тираж 500.

Заказ № 687.

Цена 1 руб.

Типография ТГУ, ЭССР, 202400, г.Тарту, ул.Пялсона, 14.

РЕЗУЛЬТАТЫ И НАПРАВЛЕНИЯ НЕЙРО-ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ НА МЕДИЦИНСКОМ ФАКУЛЬТЕТЕ

Л.Х. Алликметс
Кафедра фармакологии

Эффективное влияние психотропных средств на нормальные и патологические психические функции является неоспоримым фактом. При помощи их можно влиять на процессы восприятия, внимания, памяти, мышления, сознания, на эмоциональную реактивность, на моторные функции и т.д. Развитие психофармакологии в течение 30 лет дало множество новых лекарств, которые применялись и применяются в клинической практике, а также при анализе нейрохимических основ поведения и психических расстройств.

В Тартуском государственном университете изысканием и изучением новых психотропных веществ систематически занимаются с 1964 года с момента создания автором этой статьи при ЦМНИЛ-е исследовательской группы. Работа по изучению механизма действия новых нейро- и психотропных веществ проводилась параллельно с клиническими исследованиями под руководством Ю.М. Саарма по испытанию эффективности новых соединений.

В этой статье дается краткий обзор некоторых результатов по изучению механизма действия психотропных веществ в ЦМНИЛ, лаборатории психофармакологии на кафедрах фармакологии и биохимии и в Институте общей и молекулярной патологии университета.

В работах по изучению нейрофизиологических основ и локализации действия нейролептиков и антидепрессантов применялись методики двустороннего разрушения отдельных лимбических структур переднего мозга (септальная область, миндалевидное тело, гиппокамп, обонятельная луковица, поясная извилина и др.) у крыс в хронических опытах и методики локального электрораздражения различных структур мозга на кроликах и кошках с регистрацией ЭЭГ и поведенческих реакций (Алликметс Л.Х.; Ведеев Ф.П., 1968; Марковский А.М., 1977). Было выяснено, что в нейрональной системе регуляции поведения

лимбические структуры переднего мозга участвуют как в интеграции эмоционального поведения, так и ориентировочно-двигательной активности и условных рефлексов. В регуляции агрессивно-оборонительного поведения миндалевидное тело и гипоталамус, с одной стороны, и гиппокампо-септальная область, с другой, имеют противоположное значение: первые из них усиливают, а вторая тормозит отрицательные эмоции. При разрушении передней части поясной извилины и электрическом раздражении латеральной области гипоталамуса и центрального серого вещества на уровне среднего мозга преобладают реакции пассивно-оборонительного типа. Разрушение перегородки, обонятельных луковиц и электрораздражение медиальной области гипоталамуса вызывает реакции активно-оборонительного типа (Вахинг В.А., Мехилане Л.С., Алликметс Л.Х., 1971). Также было установлено, что в регуляции ориентировочной и двигательной активности лимбические структуры (миндалевидное тело, перегородка, гиппокамп) оказывают тормозящее влияние на нейрональную систему активации поведения. Тормозная функция септума в системе регуляции поведения связана с холинергическим субстратом этой структуры (Allikmets, L.H., 1974). Выяснилось, что нейролептики общетормозного типа действия (хлорпромазин, промазин, левомепромазин, хлорпротиксен) оказывают выраженное седативное действие вследствие блокады восходящей активирующей системы на уровне ствола, таламуса и гипоталамуса. Специфические нейролептики (галоперидол, трифлуперазин) блокируют систему активации сильнее всего на неокортикальном и лимбическом, слабее на гипоталамическом уровнях. Следовательно, антипсихотический эффект нейролептиков не коррелируется с транквилизирующим действием на эмоциональные реакции, а связан с угнетающим действием на переднемозговом уровне активирующей системы (новая кора, лимбические структуры). Седативное действие трициклических антидепрессантов (имипрамин, амитриптилин, тримепримин и др.) связано с их угнетающим эффектом на переднемозговом уровне, а транквилизирующий эффект этих препаратов на агрессивно-оборонительные реакции связан с угнетением функциональной активности миндалевидного тела и гипоталамуса (Л.Х. Алликметс, Л.С. Мехилане). Была выдвинута гипотеза, что антидепрессивный эффект связан с угнетающим действием на центры отрицательных эмоций на уровне миндалевидного тела, функциональная активность которого при психической депрессии патологически повышена (Allikmets, L.H., Va-
hing, V.A., Lapin, I.P., 1969).

Результаты работ по химической стимуляции мозга лабораторных животных. В целях развития работ по изучению влияния психотропных веществ на нейромедиаторные процессы были разработаны методики микроинъекции веществ в различные структуры мозга кроликов, кошек и белых крыс (Вахинг В.А., Мехила-не Л.С., Алликметс Л.Х., 1971; Allikmets, L.N., 1974). Было установлено, что нейрохимический механизм активации ЭЭГ и поведенческих реакций на лимбико-гипоталамо- и мезенцефальном уровне является преимущественно холин- и серотонинергическим, причем холинергическая зона активации представлена значительно шире по сравнению с серотонинергической. Выяснилось, что нейрохимическая триггерная система агрессивно-оборонительных реакций на лимбико-, ди- и мезенцефальном уровнях является М-холинергической. Была уточнена локализация этих холинергических зон (Allikmets, L.N., 1974). По отношению к холинергической активации поведенческих реакций гипоталамического уровня угнетающий эффект нейролептиков значительно сильнее действия трициклических антидепрессантов. Антидепрессанты имипрамин, амитриптилин, тримепри-мин, нейролептики хлорпротиксен и левомепромазин, также как и М-холиноблокаторы обладают выраженным угнетающим действием на холинергические агрессивно-оборонительные реакции. Специфические нейролептики лишены подобного эффекта.

Одним из важных достижений этих исследований было выяснение у трициклических антидепрессантов центрального серотонино-потенцирующего действия (Алликметс Л.Х., Вахинг В.А., 1972; Ряго Л.К., 1980). Установлено, что имипрамин, амитриптилин и тримепримин усиливают поведенческие и висцеральные реакции, вызванные микроинъекцией серотонина в лимбико-гипоталамические структуры (Л.Х. Алликметс, В.А. Вахинг). Потенцирование центральных эффектов норадrenalина антидепрессантами значительно слабее. Была выяснена положительная корреляция между транквилизирующим эффектом антидепрессантов на холинергические агрессивно-оборонительные реакции, с одной стороны, и центральным серотонинопотенцирующим действием этих веществ, — с другой (Allikmets, L.N., Vahing, V.A., Lapi, I.R., 1969). Установлено, что нейрональная система торможения поведенческих реакций и сна холинергическая и локализована в вентральной части септума, в дорсальной преоптической и латеральной гипоталамической областях (Allikmets, L.N., 1974).

С помощью методик электрической и химической стимуляции

мозга в хронических опытах на кроликах А.В. Шоттер (Шоттер А.В., 1972) установила ряд новых закономерностей в действии противосудорожных веществ (фенобарбитал, фенитоин, триметин, карбамазепин, афендион, метиндион). Была уточнена сравнительная сила и локализация противосудорожного эффекта на уровне лимбических структур, таламуса и новой коры. Установлено транквилизирующее действие карбамазепина, фенитоина, афендиона и метиндиона, что позволяет уточнить клинические показания к их применению.

Изучение роли дофамин- и серотонинергической системы в регуляции эмоционального поведения. Как известно, каталептическое действие нейролептиков и другие нарушения в экстрапирамидной системе связаны главным образом, с их антидофаминергической активностью. Диссертационная работа Л.Э. Кару (Кару Л.Э., 1972) была посвящена анализу механизма и локализации каталептогенного действия специфических нейролептиков (галоперидол, трифлуоперазин). С помощью методик электростимуляции, внутримозговых микроинъекций, электролитического и холодового разрушения структур мозга была уточнена локализация каталептического эффекта (сохранение животными приданной им неестественной позы, развитие мышечной гипотонии, усиление тонических и угнетение фазовых компонентов, двигательной активности) в неостриатуме. Интрастриатным введением холиноблокаторов и дофаминомиметиков можно было изменить выраженность каталепсии и других поведенческих эффектов нейролептиков.

Большую работу по изучению роли дофамин- и серотонинергической систем в регуляции поведения провел А.М. Жарковский (Жарковский А.М., 1977; Жарковский А.М., Алликметс Л.Х., 1977; Allikmets, L.H., Zarkovsky, A.M., 1978). Было установлено, что дофаминергическая система стриатума участвует в регуляции эмоциональной реактивности и агрессивности. В усилении агрессивности значение имеет не только активация дофаминергической системы, но и параллельное угнетение серотонинергической. Все дофаминомиметики антагонизируют поведенческим эффектам L-триптофана, L-5-окситриптофана и параллельно усиливают катаболизм серотонина в головном мозге. Транквилизирующий эффект предшественников серотонина связан угнетением дофаминергической системы. Была установлена функциональная гетерогенность дофамин- и серотонинергической системы мозга. Большое внимание в работах кафедры фармакологии уделяется выяснению механизма действия апоморфина, особенно его пове-

денческих эффектов. Анализируется влияние и на опиатные рецепторы, изучаются процессы на рецепторах, связанные с длительным введением дофаминиметиков (А.М.Жарковский, Э.Э.Васар, А.М.Нурк, и др.), изучаются дофаминовые рецепторы в гладкомышечных органах (С.М. Юриссон).

Одним из главных направлений психофармакологических исследований за последние 8 лет является изучение нейрохимического механизма действия нейролептиков. На кафедре биохимии Тарве У.С., Паасалу Э.И., Тяхепылд Л.Я., 1976) интенсивно исследовалось действие нейролептиков, антидепрессантов и психостимуляторов на активность Na^+ , K^+ АТФазы мозга, причем изучалась активность фермента в различных структурах. Нейролептики общетормозного действия (левомепромазин, хлорпромазин и др.) ингибируют фермент сильнее, чем специфические нейролептики (галоперидол, перфеназин). На кафедре фармакологии большое внимание уделяется изучению эффектов хронического введения нейролептиков на дофаминовые и серотониновые рецепторы (А.Я. Курвигтс, А.М. Жарковский, М.Я.Оттер, Э.Э. Васар и др.). В процессе хронического введения нейролептиков развивается толерантность к их поведенческим и биохимическим эффектам, происходит функциональная перестройка в синапсах, повышается чувствительность дофаминовых (частично и серотониновых) рецепторов к агонистам (Алликметс Л.Х., Жарковский А.М., Оттер М.Я., Хинрикус Т.Х. и др.). Изучаются различные корректоры нейролептического синдрома в процессе хронического введения (препараты лития, производные ГАМК, холиноблокаторы, дофаминиметики и др.). Для изучения чувствительности дофаминовых рецепторов применяются методики радиолитандного анализа (А.М.Жарковский, Л.К.Ряго, А.М. Нурк, Э.Э. Васар). Кафедра фармакологии является координатором Всесоюзной целевой программы по фармакологии нейролептиков.

Изучение фармакологии новых ГАМК-ергических веществ проводится на кафедре фармакологии и в лаборатории психофармакологии НИИ ОМП университета в сотрудничестве с кафедрой органической химии 2-го московского мед.института, Институтом медико-биологических проблем и кафедрой органической химии Ленинградского педагогического института им. Герцена. Комплексно исследуются уже известные производные и структурные аналоги ГАМК и ГОМК, а также скрининг ряда новых соединений, синтезированных на основе структуры ГАМК или ее лактама (Л.Х. Алликметс, Т.А. Жарковский, Л.К. Ряго, Л.Б. Нурмайд, А.М. Жарковский, М.Я. Оттер и др.). Проводится также токсич-

кологический анализ перспективных соединений. Два новых соединения представлены в Фармакологический Комитет СССР для клинических испытаний в качестве транквилизаторов. Изучается молекулярный механизм ГАМК-ергических веществ с помощью радиолигандного анализа. Л.Х. Алликметс является куратором Всесоюзной программы по фармакологии производных ГАМК и ГОМК.

Литература

1. Алликметс Л.Х., Ведяев Ф.П. Нейрофизиологический анализ действия антидепрессантов на реакции лимбического происхождения. - Физиол. журн. СССР, 1968, т. 54, с. 145-151.
2. Allikmets, L.H., Vahing, V.A., Lapin, I.P. Dissimilar influences of imipramine, benactyzine and promazine on effects of microinjections of noradrenaline, acetylcholine and serotonin into the amygdala in the cat. - Psychopharmacologia, 1969, v. 15, pp. 392-403.
3. Вахинг В.А., Мехилане Л.С., Алликметс Л.Х. Нейрохимический анализ гипоталамический и среднемозговой эффекторной зоны регуляции эмоционального поведения. - Журн. высш. нервн. деят., 1971, т. 21, с. 551-558.
4. Алликметс Л.Х., Вахинг В.А. Действие антидепрессантов на центральные эффекты серотонина и норадреналина. - Фармакол. и токсикол., 1972, т. 35, с. 398-401.
5. Кару Л.Э. Каталептическое действие трифлуоперазина и галоперидола. Автореф. канд. дисс., Тарту, 1972.
6. Шоттер А.В. Действие противосудорожных веществ на эпилептиформные реакции темпорального генеза. Автореф. канд. дисс. Тарту, 1972.
7. Allikmets, L.H. Cholinergic mechanisms in aggressive behavior. - Med. Biol., 1974, v. 52, pp. 19-30.
8. Тарве У.С., Пээсалу Э.И., Тяхепильд Л.Я. Об участии Na^+ , K^+ АТФазы мозга в механизме действия психотропных средств. - В кн.: Материалы совещания по актуальным проблемам психофармакологии, Тарту, 1976, с. III-III3.
9. Жарковский А.М. Роль хвостатых ядер, ядер шва среднего мозга и миндалевидного тела в эффектах дофаминергических веществ на эмоциональное поведение крыс. - Уч. зап./Тартуский гос. ун-т, вып. 421. Тарту, 1977, с. 28-42.

10. Жарковский А.М., Алликметс Л.Х. Анализ апоморфиновой агрессивности: роль серотонин- и холинергической системы мозга. - Журн. высш. нервн. деят., 1977, т. 27, с. 1303-1307.
11. Allikmets, L.H., Zarkovsky, A.M. Biochemical and behavioral studies on the interference between catecholaminergic and serotonergic central systems. Ann. dell' Inst. Sup. di Sanita (Roma) 1978, v. 14, pp. 63-70.
12. Алликметс Л.Х., Жарковский А.М., Оттер М.Я., Хинрикус Т.Х. Повышение толерантности дофамин- и серотонинергической систем при хроническом введении галоперидола и левомепромазина. - Журн. высш. нервн. деят., 1979, т. 29, с. 1067-1070.
13. Алликметс Л.Х., Полевой Л.Г., Царева Т.А., Жарковский А.М. Дофаминергический компонент в механизме действия производных и структурных аналогов гамма-аминомасляной кислоты. - Фармакол. и токсикол., 1979, т. 42, с. 577-704.
14. Allikmets, L.H., Stanley, M., Gershon, S. The effect of lithium on chronic haloperidol enhanced apomorphine aggression in rats. Life Sci, 1979, v. 25, pp. 165-170.
15. Жарковский А.М., Нурк А.М. Изменение чувствительности рецепторов в результате хронического введения дофаминомиметиков. - В кн.: Тезисы совещания по актуальным проблемам нейро-психофармакологии. Тарту, 1980, с. 23-25.
16. Ряго Л.К. Возможное участие ГАМК-ергической системы в поведенческих эффектах производных ГАМК. - В кн.: Тезисы совещания по актуальным проблемам нейро-психофармакологии, Тарту, 1980, с. 108-110.
17. Allikmets, L.H. Adaptive changes to chronic use of neuroleptics: Possible sites of action and clinical significance. Abstracts of the VIII International Congr. - Pharmacol., Tokyo, 1981, pp. 40-41.

NEURO-PSYCHOPHARMACOLOGICAL STUDIES IN THE MEDICAL FACULTY
OF TARTU STATE UNIVERSITY, THEIR TRENDS AND RESULTS

L. Allikmets

S u m m a r y

In 1964 research in experimental and clinical psychopharmacology was started in the Clinical Medical Laboratory and in the Departments of Psychiatry and Biochemistry of Tartu State University. In 1964 - 71 the work was concentrated on studying the localization of action of neuroleptics, anticonvulsants, and antidepressants in the limbic structures of the forebrain and in the diencephalon. By means of the chemical stimulation technique the basis serotoninopotentiating and cholinoblocking actions of various antidepressants were compared. In recent years the Department of Pharmacology has been concerned with studies of the neurochemical mechanisms of aggressive behaviour with special interest in the interaction of cholin-, serotonin-, and dopaminergic processes in the control of emotional reactivity and aggressiveness. During the past five years the main field of research has lain in studies of neuroleptics and GABA-ergic compounds, in changes in the affinity of dopamine and GABA-receptors during and after a prolonged administration of these drugs. A few new tranquilizers of the GABA and GOBA analogs were developed.

ВОПРОСЫ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ РЕГУЛЯЦИИ РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Ю.Э. Аренд

Кафедра анатомии и гистологии

В современной биологии и медицине проблемы физиологической и репаративной регенерации, в том числе и вопросы пролиферации соединительной ткани при заживлении ран, являются весьма актуальными. Исследование разных регуляторных механизмов и их нарушений позволяют ставить вопрос о сознательном управлении репаративными процессами. При изучении роли центральной нервной системы в нейроэндокринных механизмах регуляции у млекопитающих подавляющее большинство морфологов ограничивалось лишь изучением влияния высших отделов (коры) головного мозга на восстановление тканей и органов. До сих пор очень мало работ, посвященных значению подкорковых центров в регуляции пролиферативных процессов соединительной ткани.

На кафедре гистологии медицинского факультета Тартуского государственного университета в течение ряда лет ведется работа по изучению влияния разных уровней нервной системы на репаративную регенерацию соединительной ткани при заживлении ран (главной моделью служила рана печени от прижигания, у части животных исследовали и рану от лапаротомии, через которую имели доступ к печени). В настоящей статье делается попытка обобщить данные и выявить общие закономерности на достаточно большом экспериментальном материале — 995 молодых половозрелых подопытных животных (417 кроликов, 313 морских свинок, 265 белых крыс). Продолжительность опытов составила от 6 часов до 60 дней. Тканевые материалы обрабатывались общегистологическими, гистохимическими и автордиографическими методами. Локализацию повреждений головного мозга проверяли гистологически. Цифровые данные подвергались статистической обработке.

Анализ экспериментального материала показывает, что при повреждении нервной системы на разных ее уровнях в ходе ре-

паративной регенерации выявляются общие закономерности, но наблюдаются и отличия в зависимости от выключенной структуры (Ю.Э. Аренд, 1960, 1966, 1967, 1968, 1969, 1972, 1980 и др.).

Во всех сериях опытов с повреждением головного мозга, независимо от локализации, наблюдается несколько более ускоренный ход лейкоцитарной фазы. Лейкоцитарный вал образуется уже к 12 часам (в контроле к 24 часам), но в условиях повреждения нервной системы распад и рассасывание лейкоцитарного вала в ранах значительно замедляются. Также ослабляются и замедляются макрофагическая реакция, разрастание фибробластов и волокнообразование.

Выключение разных неокортикальных участков (сенсомоторный, височный, затылочный, лимбический) коры больших полушарий обуславливает лишь слабое и кратковременное отставание пролиферативных процессов соединительной ткани в ранах. Удаление максимально доступных частей неокортекса вызывает более выраженное и продолжительное ослабление соединительнотканной реакции, но уже на 10-ый день опыта не обнаруживается статистически достоверной разницы количественных показателей.

Электроэнцефалографические исследования показывают (Ю.Э. Аренд и М. Мяги, 1963), что одностороннее повреждение даже небольшого участка коры (сенсомоторной коры) вызывает генерализованные изменения биопотенциалов в глубоких структурах мозга, а также в сенсомоторной коре неповрежденного полушария. Воздействия на кору больших полушарий всегда сопровождаются функциональными расстройствами в подкорковых центрах. Это указывает на необходимость осторожной оценки результатов опытов с воздействиями на кору больших полушарий головного мозга. Здесь же следует подчеркнуть, что подавляющее большинство морфологов судит о влиянии коры большого мозга на тканевые процессы по данным, полученным после обширной декортикации больших полушарий. Такая "декортикация", как это совершенно справедливо отмечается в литературе, по сути дела является субтотальной децеребрацией.

Повреждение филогенетически более древней коры (гиппокампа, важного интегративного центра в лимбической системе) обуславливает резкое подавление макрофагической реакции, рассасывания лейкоцитарного вала и некротических масс, а также сильное торможение разрастания соединительной ткани.

При разрушении передних частей полосатых тел (в частно-

сти головки хвостатого ядра) наблюдается еще более сильное отставание и ослабление развития соединительной ткани.

Одностороннее или двустороннее выключение как роstralных, так и туберальных и маммиллярных ядер, независимо от более тонкой локализации, на фоне общего ослабления процесса разрастания соединительной ткани становится неравномерным на протяжении всего раневого дефекта — плотные гиалинизированные участки чередуются с участками рыхлого строения. Хроническая электростимуляция передних и задних частей подбугорья обуславливает такие же изменения в развитии соединительной ткани, как и выключение соответствующих ядер. Разрушение медиальных неспецифических ядер таламуса также вызывает существенное отставание пролиферативных процессов соединительной ткани ($p < 0,01$).

Резкую задержку разрастания соединительной ткани в ранах обуславливает блокирование нервных импульсов в н-холинергической системе вегетативных ганглиев геконием и в периферической адренергической системе дигидроэрготоксином ($p < 0,01$ до $p < 0,001$). Отставание примерно такое же, как при повреждении гиппокампа и полосатых тел. Аминазин-блокатор адренореактивных систем в мезенцефальной ретикулярной формации вызывает задержку только начальных стадий асептического воспаления в ранах, но практически не оказывает влияния на пролиферацию соединительной ткани.

Специальными сериями опытов показано, что одной из причин отставания пролиферативных процессов соединительной ткани в условиях повреждения разных уровней нервной системы является подавление митотической активности фибробластов ($p < 0,02$ до $p < 0,001$).

Авторадиографические и гистохимические исследования убеждают, что на фоне общего ослабления процесса наблюдаются трофические изменения в клеточных элементах разрастающейся соединительной ткани. Авторадиографически ^3H -метионином показано весьма существенное подавление биосинтеза белков в макрофагах и фибробластах ($P < 0,001$). Путем применения ^3H -уридина, а также гистохимических методов обнаружено понижение синтеза РНК в макрофагах и фибробластах. Ослабляется и выработка кислых мукополисахаридов и ПАС-положительных веществ в соединительнотканых клетках. Эти трофические изменения количественно более выражены при повреждении подкорковых вегетативных центров и блокировании нервных импульсов в н-холинергической и периферической адренергической системах.

Указанные трофические изменения в клеточных элементах являются, несомненно, еще одной из причин подавления регенерации соединительной ткани в условиях мозговой травмы, в частности при выключении подкорковых структур. Ослабляется и нарушается коллагеногенез, появляются грубые гиалинизированные коллагеновые волокна. Имеет место быстрая и преждевременная дифференцировка разрастающейся соединительной ткани. Кариометрические исследования показывают, что среди фибробластов преобладают зрелые формы (уже к 5 суткам после мозговой травмы ядра фибробластов имеют такие же размеры, как в 60-дневных контрольных опытах).

Нормализация пролиферативных процессов соединительной ткани при воздействиях на неокортикальные структуры происходит быстрее, чем при повреждении вегетативных центров. Даже при травматизации подкорковых центров сроки нормализации не превышают 50-90 суток.

В ранах от лапаротомии наблюдаются такие же изменения в регенерации соединительной ткани, как в ране печени. Обнаруживается и задержка их эпителизации, более выраженная при выключении подкорковых вегетативных центров.

Специальные серии опытов убеждают в том, что в механизмах возникновения нарушений пролиферации соединительной ткани важную роль играет активация коры надпочечников. Размеры коры надпочечников у морских свинок при выключении неокортикальных участков существенно не отличаются от контроля, но при повреждении полосатых тел обнаруживается гипертрофия коры ($p < 0,02$) и снижение содержания в ней липидов. У кроликов мозговая травма не вызывает существенной гипертрофии, но при повреждении гиппокампа, полосатых тел и гипоталамических ядер об активации коры надпочечников свидетельствуют уменьшение количества липидов и снижение содержания аскорбиновой кислоты ($p < 0,05$ - $p < 0,001$). Происходит увеличение объема ядер в клетках пучковой зоны ($p < 0,05$ - $p < 0,001$; Ю.Э.Аренд, А.Н. Насари, Т.Ю. Торпатс, 1965). На важное значение роли коры надпочечников указывают и опыты с введением гидрокортизона: обнаруживаются такие же изменения в пролиферирующей соединительной ткани, как и при травмировании вегетативных центров и блокировании нервных импульсов в периферической вегетативной нервной системе. С другой стороны, временная адренокортикальная недостаточность (Ю.Э.Аренд, Т.Ю. Торпатс, 1980) вызывает некоторую стимуляцию пролиферации соединительной ткани в непродолжительных опытах.

Эксперименты настоящей работы свидетельствуют о том, что тканевые реакции, в частности репаративную регенерацию соединительной ткани в ранах, следует считать вегетативной реакцией. В механизмах регуляции разрастания соединительной ткани существенную роль играют центры, ведающие вегетативными функциями (гиппокамп, полосатые тела, гипоталамус - рис. I). Необходимым условием для нормального хода репаративной регенерации соединительной ткани является интактность периферической вегетативной нервной системы, в частности Н-холинергической и адренергической систем (рис. I). Важным

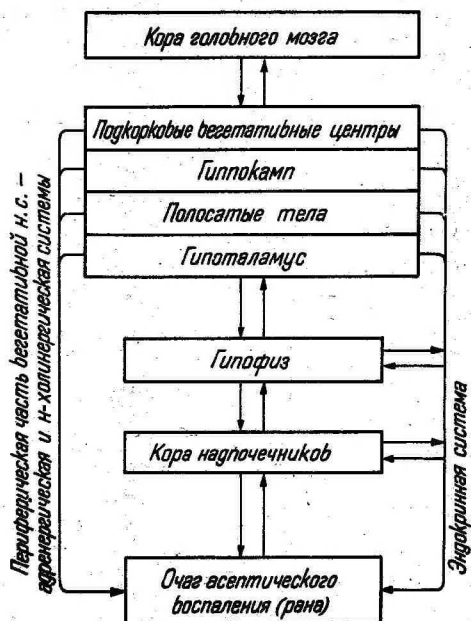


Рис. I. Пути действия вегетативных центров на соединительнотканную реакцию

звеном в управлении пролиферативных процессов соединительной ткани является система гипофиз - кора надпочечников. Следует подчеркнуть, что еще более детальное изучение нейроэндокринной регуляции, выяснение значения промежуточных звеньев и путей гуморальной передачи информации с нейроэндокринной системы к разрастающим клеточным элементам является не-

обходимой предпосылкой для активного управления регенераторными процессами.

Литература

1. Аренд Ю.Э. Арх. патол., 1960, 4, 52-56.
2. Аренд Ю.Э. - Уч. зап./Тартуский гос.ун-т, вып. I9I. Тарту, 1966, с.15-36.
3. Аренд Ю.Э. В сб.: Резюме на докладите. Трета конф. на анатомите и хистолозите в България (Пловдив), София, 1967, 52.
4. Аренд Ю.Э. - В сб.: Соединительная ткань в норме и патологии. Новосибирск, 1968, 316-324.
5. Аренд Ю.Э. - В сб.: Тр. УШ Всесоюзн. съезда АТЭ.Тбилиси, 1969, 208-210.
6. Аренд Ю.Э. Арх. анат., 1972, II, 26-33.
7. Аренд Ю.Э. В сб.: Физиология и патология соединительной ткани. Тез. У Всесоюзн. конф. Новосибирск, 1980, т. II, 27-28. (Труды в печати).
8. Аренд Ю.Э., Мяги М.А. - Уч.зап./Тартуский гос.ун-т, вып. I43. Тарту, 1963, с.327-333.
9. Аренд Ю.Э., Насари А.Н., Торпате Т.Ю. - Уч.зап./Тарту - ский гос. ун-т, вып. I78. Тарту, 1965, с. II8.
10. Аренд Ю.Э., Торпате Т.Ю. - В сб.: Тканевая биология. Мат. Ш респ. совещания. Тарту, 1980, 51-53.

ON THE NEURO-ENDOCRINOUS REGULATION OF THE REPARATIVE REGENERATION OF THE CONNECTIVE TISSUE

U. Arend

S u m m a r y

A histological, histochemical and autoradiographical investigation on 995 rabbits, guinea pigs and white rats shows that subcortical vegetative centres (hippocampus, corpora striata, hypothalamus) play an important role in the regulation of the reparative regeneration of the connective tissue in experimental wounds (the main object of the investigation is the burn wound of liver). Experiments with blocking agents reveal that a significant condition for normal regeneration of the connective tissue is an intact n-cholinergic system of the vegetative ganglia and intact peripheric adrenergic fibres. Morphological signs of the activation of the adrenal cortex, especially with injured subcortical centres show that by a cerebral trauma the system hypophysis - adrenal cortex is involved in changes in the normal patterns of regeneration.

The immediate causes of the retardation of the connective tissue regeneration are changes on the cell level which consist of a decrease of the mitotic activity of fibroblasts. Collagenogenesis is disturbed and hampered, hyalinosis of collagenous fibres being often observed. An early and rapid maturation of the proliferating connective tissue occurs. The changes are more pronounced by the traumatization of vegetative centres and blocking of n-cholinergic and peripheral adrenergic structures.

ОБ ИССЛЕДОВАНИЯХ ПО ФИЗИОЛОГИИ ДЫХАНИЯ

Э.Ф. Васар
Кафедра физиологии

В течение последних 20 лет проведенные исследования по физиологии дыхания связаны с изучением показателей внешнего дыхания (Э.Ф. Васар, Х.Каарма, Ю. Кальде, Кингисепп П.-Х.Г., Vasar, Laidre), с регуляцией внешнего дыхания при мышечной работе (П.-Х.Г. Кингисепп, 1973), с физиологической характеристикой пробы повторного апноэ и с применением повторного апноэ для оценки функционального состояния организма и в качестве тренировочного средства для развития выносливости (Х.К. Лайдре; Vasar, Laidre).

При выявлении нарушений состояния организма для диагностики и оценки эффективности проводимого лечения клинический физиолог обязан определить нормальные количественные показатели, характеризующие исследуемые функции, и установить величины количественных физиологических показателей, т.е. должные величины. Должные величины, характеризующие физиологическое состояние внешнего дыхания, выработанные различными авторами, колеблются в очень широких пределах, а иногда даже противоречивы (Э.Ф. Васар).

В течение ряда лет мы старались использовать должные величины показателей внешнего дыхания по Ю.Я. Агапову для физиологической характеристики состояния внешнего дыхания у студентов, но различия по сравнению с фактическими данными были слишком большие, особенно по резервным объемам выдоха и вдоха и максимальной вентиляции легких (Э.Ф. Васар).

Существует множество способов для вычисления должных величин показателей внешнего дыхания. Надежность того или иного способа можно определить лишь при сравнительных исследованиях, сопоставляя полученные этими способами величины с фактическими данными. Надо отметить, что способы вычисления должных величин показателей внешнего дыхания, выработанные десять или более лет назад, в настоящее время не применимы. Существенную роль в изменении физиологических нормативов играют социальные и экономические факторы. Улучшение условий

быта и питания, научно обоснованное применение физического воспитания, особенно в период роста, обуславливают усовершенствование физических качеств и увеличение антропометрических показателей человека. Поэтому, по нашему мнению, время от времени необходимо корректировать физиологические должные величины, прежде всего по статическим и динамическим показателям внешнего дыхания.

Для установления более адекватных должных величин статических и динамических показателей внешнего дыхания нами проводились исследования около полутора тысячи человек обоих полов (в возрасте от 18 до 30 лет), разделенных по физической подготовленности на две группы (тренированные и нетренированные лица). Применяя комплексную методику исследований и основательную статистическую обработку результатов исследований на ЭВМ, был установлен ряд закономерностей по показателям внешнего дыхания и их адекватные должные величины.

Наши исследования выявили, что величины параметров внешнего дыхания зависят от пола, роста, веса и физической подготовленности, т.е. тренированности. При систематической тренировке больше всего увеличивается резервный объем вдоха, за счет которого главным образом и происходит нарастание жизненной общей емкости легких у тренированных лиц. Особенно увеличиваются при физической тренировке динамические показатели внешнего дыхания, являясь объективными критериями при оценке функционального состояния организма. Параллельные исследования на тренированных и нетренированных лицах подтверждают, что при установлении должных величин физиологических показателей надо обязательно учитывать физическую подготовленность и для тренированных лиц установить свои должные величины показателей внешнего дыхания. При установлении адекватных и достоверных должных величин параметров внешнего дыхания надо обратить внимание на однородность обследуемого контингента по полу и возрасту, на естественное распределение обследуемых по росту, на степень физической подготовленности и на достаточное количество обследуемых.

Исходя из вышеприведенных закономерностей нами был разработан унифицированный метод вычисления должных величин веса тела и показателей внешнего дыхания на основе роста в зависимости от пола и тренированности (Э.Ф. Васар). Проводимое в течение нескольких лет сопоставление установленных нами должных величин показателей внешнего дыхания с фактическими

данными свидетельствует об их высокой адекватности. На основании наших опытов по стандартизации веса тела и показателей внешнего дыхания были выработаны и способы нахождения должного веса и должной жизненной емкости легких у детей и подростков обоих полов от 7 до 18 лет (Е. Vasar, Н. Laidre).

Исследования по физиологической характеристике пробы повторного апноэ, проводимые нами с 1962 г., являются пока единственными. Через короткие интервалы времени совершенные задержки дыхания вызывают значительную перестройку деятельности функциональных систем, поэтому пробу повторного апноэ можно использовать для оценки приспособляемости и функционального состояния организма. На основе пробы повторного апноэ была выработана модификация индекса Скибинского, которая является комплексным динамическим показателем и имеет большое значение при количественной характеристике дееспособности дыхательной и сердечно-сосудистой систем (Э. Васар).

Кроме применения пробы повторного апноэ в качестве функционального теста, мы попытались применять его как способ или средство при тренировочном процессе у пловцов для развития выносливости (Х.К. Лайдре; Е. Vasar, Н. Laidre). Результаты были положительные. Вследствие тренировок с повторным инспираторным апноэ значительно повысились показатели максимальной вентиляции легких, увеличились длительности задержек дыхания, продолжительность устойчивой и гипоксической фаз оксигенации крови и максимальное использование кислорода организмом. Заметно улучшились и спортивные достижения. Педагогические наблюдения показали, что физические упражнения с апноэ повысили эмоциональность тренировочных занятий и способствовали усовершенствованию волевых качеств пловцов (Х.К. Лайдре).

По регуляции внешнего дыхания при мышечной работе изучались адаптационные процессы внешнего дыхания во время работы переменной интенсивности, при которой наиболее выражаются функциональные способности регуляции дыхания (П.-Х.Г. Кингсепп). В этих условиях работы пытались выявить динамику изменений показателей внешнего дыхания при непрерывной регистрации легочной вентиляции и частоты дыхания, вентиляционных эквивалентов по кислороду и по углекислому газу. Проведенные исследования показали, что изменение интенсивности работы повышало подвижность регуляторных процессов дыхания, в связи с чем совершенствовалась деятельность функциональной системы снабжения организма кислородом. Если вначале при повторении

мышечной нагрузки или при продолжении более тяжелой физической работы в определенной стадии наблюдалось уменьшение эффективности легочной вентиляции, то с повторением работы в различные дни, при появлении навыка к работе переменной интенсивности эффективность вентиляции легких увеличивалась, что указывает на усовершенствование процессов регуляции дыхания.

Проблема организации сбора, обработки, анализа и оценки информации, полученной в исследованиях функции внешнего дыхания, является в настоящее время одним из наиболее актуальных вопросов функциональной диагностики дыхательных расстройств. Необходимость использования ЭВМ при этом вызвана тем, что исследование функции внешнего дыхания - трудоемкая работа (П.-Х.Г. Кингисепп, Т.Э. Кару, Р.Ю. Ноорма). Необходимые измерения и вычисления требуют, кроме проведения тестов, большого количества ручного труда и затрат времени, что зачастую является причиной ограниченного проведения тестов и в результате этого уменьшения объема полезной информации о состоянии функции внешнего дыхания. Применение ЭВМ для обработки данных, полученных при исследованиях внешнего дыхания позволяет в несколько раз сократить время, необходимое для получения конечных результатов.

С целью применения ЭВМ для автоматизации анализа и оценки показателей внешнего дыхания были составлены алгоритмы в виде программ для вычисления основных спирографических показателей, остаточного объема легких, общей и альвеолярной вентиляции легких и газообмена, а также максимальной вентиляции легких. Алгоритмы вычисления должных величин изучаемых показателей, в том числе пневмотахометрических и длительностей повторной задержки дыхания, составлены по ранее нами установленным формулам как для нетренированных, так и тренированных лиц обоих полов в возрасте от 18 до 30 лет (Э.Ф. Васар). В алгоритмы вычислений включены и сравнение фактических показателей внешнего дыхания с должными и вычисление абсолютных и относительных разниц между ними. В результате последних исследований все алгоритмы реализованы в виде программ для электронно-вычислительной машины НАИРИ-2. Схема печати составлена таким образом, что полученные данные служат документом исследования. Результаты исследований применены в отделении функциональной диагностики Тартуской клинической больницы и использованы при исследовании членов сборных команд СССР по различным видам спорта при кафедре

спортивной медицины и лечебной физкультуры ТТУ, с которой кафедра физиологии имеет тесные сотрудничество связи по созданию систем для оценки функционального состояния организма.

Всего по физиологии дыхания опубликовано 47 работ, защищены одна докторская (Э.Ф. Васар) и две кандидатских диссертаций (П.-Х.Г. Кингисепп; Х.К. Лайдре).

Литература

1. Vasar, E. Organismi adaptatsioonivõimeest hingamispeetuse korral. TRÜ Toimetised. - Arstiteaduslikke töid VIII. Tartu, 1963, 143, 175-183.
2. Васар Э.Ф. Спирографические исследования для установления должных величин показателей внешнего дыхания и физиологическая характеристика пробы повторного апноэ. Автореф. докт. дисс., Тарту, 1973.
3. Кингисепп П.-Х.Г. О регуляции внешнего дыхания при мышечной работе постоянной и переменной интенсивностей. Автореф. канд. дисс., Тарту, 1973.
4. Васар Э.Ф. Спирографические и пневмотахометрические исследования для установления должных величин показателей внешнего дыхания. - Уч. зап./Тартуский гос.ун-т, вып. 319. Труды по медицине XXIX. Тарту, 1974, 33-65.
5. Vasar, E., Laidre, H. Vitaalkapatsiteedi normväärtuste leidmine lastel ja noorukitel. - Nõukogude Eesti Tervishoid, 1974, 5, 387-392.
6. Васар Э., Каарма Х., Кальде Ю. Жизненная емкость легких у беременных и ее структура. - Уч. зап./Тартуский гос. ун-т, вып. 373. Труды по медицине XXX. Тарту, 1975, 3-7.
7. Лайдре Х.К. О применении повторной задержки дыхания при развитии выносливости по плаванию. Автореф. канд. дисс., Тарту. 1975.
8. Vasar, E., Laidre, H. Usage of Apnea Technique in Endurance Training. - Journ. of Swimming, Diving and Water Polo, 1975, vol. 12, 1, 8-9, 32.
9. Кингисепп П.-Х.Г., Кару Т.Э., Ноорма Р.Ю. Применение ЭВМ для обработки данных функционального исследования внешнего дыхания. - Спортивная медицина I. Тарту, 1976, 23-39.

10. Васар Э.Ф., Кингисепп П.-Х.Г. Изменение активности дыхательного центра и альвеолярный газообмен при повторных задержках дыхания. - XIII Съезд Всесоюзного физиологического общества им. И.П.Павлова. Алма-Ата, 1979, т. 2. Л.: Наука, 1979, с. 191.
11. Васар Э., Кингисепп П.-Х. О нормировании и оценке параметров внешнего дыхания. - Практикум по физиологии II, Тарту, 1980, 51-59.
12. Vasar, E., Kingisepp, P.-H. Physiological characteristics of repeated breath holding. Proceedings of the International Union of Physiological Sciences. Vol. XIV. XVIII International Congress, Budapest, 1980, 767.

STUDIES ON RESPIRATION PHYSIOLOGY

E.Vasar

S u m m a r y

During the last twenty years parameters of external respiration and physiological characteristics of repeated breath holding have been extensively studied by members of the Department of Physiology of the Medical Faculty of Tartu State University. The results of the experimental studies served to predict the standard values of external respiration parameters. The results obtained from the study of repeated breath holding were used to characterize the functional state of the organism and to rationalize endurance training. A program for computer NAIRI-2, was elaborated to analyse and characterise lung function.

ЛОКАЛИЗАЦИЯ, СВОЙСТВА И АДАПТАЦИОННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ
ТРАНСПОРТНЫХ АДЕНОЗИНТРИФОСФАТАЗ В
ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫХ ЖЕЛЕЗАХ

Т.Э. Вихалемм, Л.А. Виллако, А.-Т.О. Кенгсепп,
Х.П. Лянд, В.Л. Холло

Кафедра биологической химии,
Институт общей и молекулярной патологии

Секреторная деятельность пищеварительных желез и всасывание продуктов гидролиза через мембранные системы энтероцитов в кишечнике сопряжены с активным транспортом ионов, энзиматической основой которого являются катион- и анион-активируемые аденозинтрифосфатазы (АТРаза), утилизирующие для активного транспорта ионов энергию АТФ.

Родоначальником семейства АТРаз следует считать АТРаза мышечного миозина, открытого в 1939 г. В.А. Энгельгардтом и М.Н. Любимовой, активируемого ионами Са и участвующего в механизме мышечного сокращения. В настоящее время внимание исследователей, помимо самой миозиновой АТРазы, привлекают АТРаза миозиноподобных белков, установленных в ряде органов и тканях, и участвуют в сократительных процессах на клеточном и субклеточном уровнях.

Универсальным компонентом плазматических мембран является АТРаза, открытая в 1957 г. Скоу, активируемая специфически ионами Na и K (Na, K-АТРаза), которая лежит в основе "натриевого насоса", обеспечивающего градиент концентрации этих ионов в обе стороны мембран. За последние годы в плазматических мембранах объектом исследования стала также АТРаза, активируемая ионами Са в присутствии ионов Mg и включенная в механизм активного транспорта ионов Са - Са(Mg)-АТРаза.

Наиболее "молодым" в семействе транспортных АТРаз является анион-активируемая АТРаза (HCO_3^- -АТРаза), открытая в слизистой оболочке желудка в 1965 г.

В данной статье обобщены результаты наших исследований, направленных на выяснение особенностей локализации, некото-

рых свойств и функциональных изменений вышеуказанных транспортных АТРаЗ в слизистой оболочке желудка, кишечника и поджелудочной железе. При оценке полученных результатов учтены специфические физиологические особенности секреторных и транспортных процессов в этих пищеварительных железах, а также регуляторная роль некоторых биогенных аминов и гастроинтестинальных гормонов в деятельности этих пищеварительных желез.

В слизистой оболочке желудка морских свинок, кошек и собак Na⁺, K-АТРаза сравнительно низкой активности (0,08-0,11 ед/мг белка) локализована преимущественно в микросомальной фракции и проявляет максимальную активность при pH 6,8. Активность ее в первичной митохондриальной фракции значительно ниже (0,01 ед/мг белка) с Рн оптимумом 7,2 и обусловлена, по-видимому, загрязнением митохондриальной фракции плазматическими мембранами /Х.П. Линд и др., 1964; 1978/. Обработка микросомальной фракции йодистым натрием приводит к повышению удельной активности Na⁺, K-АТРаза на 260%, что зависит от pH. В структурных компонентах клеток слизистой желудка активирующее влияние на гидролиз АТФ оказывают также ионы Mg и Ca /Х.П. Линд и др., 1964; Линд, 1967/.

Из слизистой оболочки желудка кошек и собак хлористым калием при различных pH были выделены миозиноподобные белки /Х.П. Линд, 1967/. В отличие от мышечного миозина АТРазная активность желудочных миозиноподобных белков помимо ионов Са заметно активируется ионами Mg и угнетается в присутствии ЭДТА. п-Хлормеркурибензоат подавляет АТРажную активность миозиноподобных белков в меньшей степени, чем мышечного миозина. Оба белка отличаются также по степени изменения относительной вязкости при комплексировании с актином и по интенсивности УФ-спектров поглощения /Х.П. Линд, 1967/. Нами выдвинуто предположение, согласно которому АТРазы миозиноподобных белков могут иметь определенное отношение к морфологическим изменениям, установленным в лаборатории Форте электронно-микроскопически в тубуловезикулярных структурах обкладочных клеток во время стимуляции секреции HCl /Л.Я. Тягепильд, 1978/.

По нашим данным /Л.А. Виллако и др., 1977/, HCO₃-АТРаза слизистой желудка присутствует как в микросомальной (0,048±0,006 ед/мг белка), так и в митохондриальной фракциях (0,021±0,005 ед/мг белка). Детергенты тритон X-100 и дезоксихолат по-разному влияют на солюбилизацию фермента из

микросомальной и митохондриальной фракций. Центрифугированием гомогенатов в градиенте плотности сахарозы из гомогенатов слизистой оболочки желудка получено 12 фракций, из которых наиболее высокой активностью HCO_3^- -АТФазы обладают фракции, полученные при плотности 1,08–1,11 г/мл (1–3,5 ед/мг белка), что подтверждает локализацию данной АТФазы не только в митохондриальной фракции. В соответствии с данными литературы наши исследования установили наличие у HCO_3^- -АТФазы слизистой оболочки желудка 2 рН оптимума (7,0–7,4 и 8,8–9,0), причем оптимальное активирующее влияние HCO_3^- проявилось при концентрации 25 мМ.

Одновременно с выявлением роли транспортных АТФаз для специфической функции слизистой оболочки желудка – секреции HCl нами изучалось влияние стимуляторов секреции (гистамин, пентагастрин) на изменения активности Na , K - и HCO_3^- -АТФаз. Оказалось [6], что гистамин (0,2 мг/кг) через 15–30 мин достоверно повышает активность Na , K -АТФазы как в гомогенатах (на 35%), так и в партикулярной фракции (на 20%) слизистой желудка морских свинок. В то же время под действием пентагастрина не удалось установить однозначных достоверных изменений активности Na , K -АТФазы. Как гистамин, так и пентагастрин проявили активирующее влияние на активность HCO_3^- -АТФазы в митохондриальной фракции. Тем не менее эти предварительные результаты в сопоставлении с противоположными данными литературы не позволяют однозначно решить вопрос о функциональной роли транспортных АТФаз в механизме секреции HCl . В последние годы особое внимание привлекает специфическая для слизистой желудка K -АТФаза. Наличие такой АТФазы в слизистой желудка показано и нашими экспериментами [Х.П. Линд и др., 1978]. Однако ее роль требует также дальнейших исследований.

В слизистой оболочке тонкого кишечника активный транспорт моносахаридов и аминокислот, образующихся в ходе гидролиза пищевых веществ, сопряжен с активным транспортом ионов Na и утилизацией энергии АТФ. Такое представление выдвигает проблему о роли Na , K -АТФазы как энзиматической основы использования энергии АТФ для всасывания аминокислот и особенно моносахаридов либо непосредственно, либо путем создания градиента концентрации ионов Na . Транспорт же ионов слабых электролитов типа H_2CO_3 с участием HCO_3^- -АТФазы по данным литературы участвует в обеспечении кислотно-щелочного равновесия в полости кишечника.

Из первичных субклеточных фракций, выделенных из гомоге-

натов слизистой кишечника кошек и морских свинок дифференциальным центрифугированием, наиболее высокой активностью Na , K -АТразы обладает микросомальная фракция $0,15-0,18$ ед/мг белка). Ниже активность фермента в митохондриальной и особенно растворимой фракциях. Разработана относительно простая и доступная методика частичной очистки Na , K -АТразы на слизистой оболочке кишечника с выделением ферментных препаратов, обладающих активностью Na , K -АТразы в среднем $0,51 \pm 0,14$ ед/мг белка /А.-Т.О. Кенгсепп и др., 1978/. Электронно-микроскопическими исследованиями установлено, что полученный препарат состоит главным образом из фрагментов базолатеральных мембран энтероцитов. По результатам кинетических исследований, оптимум pH кишечной Na , K -АТразы лежит в пределах 7,4, а оптимальные концентрации ионов Na , K и Mg составляют соответственно 80, 15 и 4,5 мМ /А.-Т.О. Кенгсепп и др., 1978/.

В гомогенатах и первичной митохондриальной фракции слизистой кишечника морских свинок и крыс обнаружено наличие сравнительно активной HCO_3 -АТразы /Л.А. Виллако и др., 1977; Тяхепыльд и др., 1978/. Центрифугированием в градиенте плотности сахарозы при плотности 1,16-1,18 г/мл выделена фракция, обладающая HCO_3 -АТразной активностью $0,78 \pm 0,13$ ед/мг белка. Оптимальные условия для активности HCO_3 -АТразы слизистой кишечника оказались при концентрациях Mg^{2+} - 4,5 мМ; HCO_3 - 35-40 мМ и Na_2ATP - 5,5 мМ. Обнаружено 2 pH-оптимума для кишечной HCO_3 -АТразы: при pH 7,0 и 9,0, причем последний pH-оптимум оказался ложным /Л.Я. Тяхепыльд и др., 1978/.

В опытах на морских свинках с внутрибрюшинным введением секретина (8 ед/кг веса), подавляющего, по данным литературы, транспорт воды и электролитов в кишечнике, установлено через 60 и 90 мин подавляющее его действие как на активность Na , K -АТразы (40 и 42%), так и на активность HCO_3 -АТразы (46 и 48%). Заслуживает внимания, что секретин в этих опытах приводил к снижению коэффициента Хилла для ионов Na и K с Na K -АТразой. Холецистокинин-панкреозимин (2,5 ед/кг веса) через 15 мин достоверно активировал Na , K -АТразу (37,5%) и HCO_3 -АТразу (50%). Гистамин (0,2 мг/кг) подобно секретину угнетал активность этих АТраз через 15 мин /Täheröld et al., 1979; Кенгсепп, 1981/. Из этих данных следует, что Na , K - и HCO_3 -АТразы в слизистой оболочке кишечника могут быть вовлечены в физиологические эффекты изученных гастроинтестинальных гормонов и биогенных аминов.

В поджелудочной железе экзокринная часть представлена главным образом в виде ацинарных клеток (90%), синтезирующих и транспортирующих комплекс секреторных ферментов "на экспорт". Эти процессы требуют утилизации энергии АТФ и ГТФ и зависят от присутствия и транспорта ионов Са.

Через мембраны центро-ацинарных и дуктальных клеток (10%) осуществляется секреция электролитов путем активного транспорта катионов и анионов с участием ионных насосов и соответствующих транспортных АТФаз.

Наши исследования по локализации и свойствам транспортных АТФаз в поджелудочной железе крыс и морских свинок показали, что Na, K-АТФаза сосредоточена преимущественно в микросомальной фракции с удельной активностью 0,02-0,08 ед/мг белка (7, II-13). Ее активность во фракции митохондрий и секреторных гранул значительно ниже - 0,007-0,01 ед/мг белка. При центрифугировании в градиенте плотности сахарозы наиболее высокая активность Na, K-АТФазы установлена во фракции с плотностью 1,12-1,13 г/мл, что соответствует плотности плазматических мембран.

Подробно изучена локализация в поджелудочной железе HCO_3^- -АТФазы /Т.Э. Вихалемм и др., 1979; 1978/. Она сосредоточена главным образом во фракции митохондрий и секреторных гранул со специфической активностью 0,06-0,22 ед/мг белка. В микросомальной фракции ее активность составляла 0,03-0,13 ед/мг белка. Установлены оптимальные концентрации Mg^{2+} и HCO_3^- для проявления активности панкреатической митохондриальной HCO_3^- -АТФазы, составляющие соответственно 2-3 и 40 мМ. Показано, что специфический ингибитор HCO_3^- -АТФазы - тиоцианат в концентрациях 10-20 мМ заметно подавляет активность фермента. HCO_3^- -АТФаза поджелудочной железы обладает широким рН оптимумом (рН 7,5-8,6).

При центрифугировании в градиенте плотности сахарозы оказалось, что фракция с наиболее высокой активностью HCO_3^- -АТФазы (1,26 ед/мг белка) выделяется при плотности 1,15 г/мл, что соответствует плотности митохондрий. Однако в этих условиях был обнаружен и другой, менее выраженный пик активности HCO_3^- -АТФазы, выделенный при плотности 1,12 г/мл, что соответствует менее плотным микросомальным мембранам. Таким образом HCO_3^- -АТФаза локализована, по-видимому, не только в митохондриях, как это полагают некоторые исследователи, но и частично в плазматических мембранах.

По нашим данным общая Са-АТФаза (определяемая в присут-

ствии 3 мМ ионов Са) обладает примерно одинаковой активностью как во фракции митохондрий и секреторных гранул (0,05–0,26 ед/мг белка), так и в микросомальной фракции (0,05–0,36 ед/мг белка). В отличие от этого Са(Мg)–транспортная АТРаза (определяемая в присутствии 10^{-5} М ионов Са и 1,5 мМ ионов Мg) локализована преимущественно в микросомальной фракции и обладает сравнительно низкой удельной активностью (0,03–0,09 ед/мг белка).

С точки зрения возможной регуляторной роли ионов Са на деятельность поджелудочной железы, особый интерес представляют наши результаты о том, что ионы Са обладают кооперативным характером взаимодействия с Са–АТРазой и что этот фермент по своим свойствам может быть отнесен к аллостерическим системам /Т.Э. Вихалемм, 1978/.

Регуляция синтеза и транспорта ферментов, а также секреции электролитов в поджелудочной железе осуществляется гастроинтестинальными гормонами и биогенными аминами. Поэтому наши последующие исследования были направлены на выяснение функциональных изменений транспортных АТРаз в гомогенатах поджелудочной железы морских свинок под действием секретина, холецистокинина–панкреозимина (ХЦК–ПЗ) и гистамина. Оказалось, что секретин (8 ед на кг веса, в/бр) не вызывает через 30 и 60 мин существенных изменений в активности Na, К–АТРази. Только через 90 мин наблюдается тенденция к повышению активности фермента. В то же время секретин оказал заметное стимулирующее влияние на активность HCO_3^- –АТРази через все изученные периоды (30, 60 и 90 мин). Учитывая эти результаты и данные литературы о том, что секретин в поджелудочной железе стимулирует главным образом секрецию электролитов, не исключена возможность участия панкреатической HCO_3^- –АТРаза в секреции бикарбонатов. ХЦК–ПЗ (2,5 ед на кг, в/бр) через 15–45 мин также активировал HCO_3^- –АТразу, что свидетельствует об участии этого гормона не только в секреции ферментов, но и бикарбонатов. Сложным оказалось действие ХЦК–ПЗ на активность общей Са–АТРази: после первоначального активирования (через 15 и 30 мин) отмечалось сильное ингибирующее действие (через 60 мин). Гистамин (0,2 мг на кг веса, в/бр) через 15 мин активировал все изученные транспортные АТРази.

Таким образом, представленные результаты и данные литературы позволяют заключить, что в поджелудочной железе присутствуют транспортные АТРази, активируемые как катионами, так и анионами. Функциональные изменения их активности под

действием изученных гастроинтестинальных гормонов и гистамина позволяют думать, что транспортные АТФазы и активный транспорт ионов включены в механизмы панкреатической секреции.

Литература

1. Линд Х.П., Мартинсон Э.Э. Об активности уреазы и аденозинтрифосфатазы в субклеточных фракциях слизистой оболочки желудка.-Биохимия, 1964, 29, 2, 191-195.
2. Линд Х.П., Тяхепыльд Л.Я. Участвуют ли АТР и АТРаза в механизме секреции соляной кислоты в слизистой оболочке желудка?/Материалы симпозиума. Регуляции ферментных систем: аденозинтрифосфатазные (АТФазные) системы. Тарту, 1978, 85-108.
3. Линд Х.П. Выделение миозиноподобного белка из слизистой оболочки желудка и изучение его АТФазной активности и некоторых физико-химических свойств. Биохимия, 1967, 32, 1, 38-44.
4. Тяхепыльд Л.Я., Линд Х.П., Виллако Л.А., Холло В.Л. О роли транспортных АТФаз в механизме секреции соляной кислоты в слизистой оболочке желудка. Физиология и патология пищеварения./Тезисы докл. 2-го Билатер. симпозиума ЧССС-СССР, Оломоуц, 1978, 119-122.
5. Виллако Л.А., Вихалемм Т.Э., Кенгсепп А.-Т.О., Линд Х.П., Тяхепыльд Л.Я., Холло В.Л., Цильмер М.К. О наличии и роли бикарбонат-активируемой аденозинтрифосфатазы в слизистой оболочке желудка, кишечника и поджелудочной железы./Тезисы докл. XII Всесоюз. конф. фундаментальные проблемы гастроэнтерологии. Львов, 1977, 82-83.
6. Tähneröld, L.J., Villako, L.A., Vihalemm, T.E., Kengsepp, A.-T.O., Lind, H.P., Zilmer, M.K. Effects of some gastrointestinal hormones and biogenic amines on transport-ATPases in digestive glands. 5th Joint. Symp. of the Biochemic. Soc. of the GDR and USSR, Weimar, 1979, Abstracts, 75.
7. Виллако Л.А., Вихалемм Т.Э., Кенгсепп А.-Т.О., Линд Х.П., Тяхепыльд Л.Я., Холло В.Л., Цильмер К.Я., Цильмер М.К. Особенности распределения и возможная функциональная роль катион-активируемых АТФаз в пищеварительных же-

- лезях. Инкреция ферментов пищеварительными железами./ Тезисы докладов к Всесоюзному симпозиуму. Андижан, 1978, 22-23.
8. Кенгсепп А.-Т., Цильмер М.К. Частичная очистка Na, K-АТФазы из тонкого кишечника и изучение ее некоторых кинетических параметров./Материалы симпозиума "Регуляция ферментных систем:аденозинтрифосфатазные (АТФазные) системы". Тарту, 1978, 116-122.
 9. Тяхепыльд Л.Я., Кенгсепп А.-Т.О., Цильмер М.К. Распределение и некоторые свойства Na, K- и HCO_3^- -активируемых АТФаз в слизистой оболочке тонкой кишки. Теоретические и прикладные аспекты мембранного пищеварения./Тезисы докл. 2-го Всесоюзного симпозиума. Рига, 1978, 134-136.
 10. Кенгсепп А.-Т.О., Цильмер М.К. Изучение свойств Na, K- и HCO_3^- -АТФаз слизистой оболочки тонкой кишки./УІ конф. биохимиков Прибалтийских респ., БССР и Ленинграда. Тез. докл. Рига, 1981, 372-373.
 11. Вихалем Т.Э., Тяхепыльд Л.Я. Аденозинтрифосфатазные (АТФазные) системы поджелудочной железы и их возможная роль в панкреатической секреции./Материалы республиканского симпозиума "Механизмы регуляции деятельности и функциональная диагностика болезней поджелудочной железы". Тарту, 1979, 28-40.
 12. Вихалем Т.Э., Тяхепыльд Л.Я. Распределение HCO_3^- -АТФазы в поджелудочной железе и влияние секрета на ее активность./Материалы симпозиума."Регуляция ферментных систем: аденозинтрифосфатазные (АТФазные) системы". Тарту, 1978, 123-131.
 13. Вихалем Т.Э. Сравнительное изучение Na, K-, HCO_3^- - и Са-активируемых АТФаз в поджелудочной железе./Тезисы докл. УІ конференции биохимиков Прибалтийских республик, БССР и Ленинграда. Рига: Зинатне, 1981, 376-377.
 14. Вихалем Т.Э. Об аллостерических свойствах Са-АТФазы поджелудочной железы./Материалы симпозиума."Регуляция ферментных систем; аденозинтрифосфатазные (АТФазные) системы". Тарту, 1978, 132-141.

LOCALIZATION, PROPERTIES AND ADAPTIVE CHANGES OF
TRANSPORT ADENOSINETRIPHOSPHATASES IN DIGESTIVE GLANDS

T. Vihalemm, L. Villako, A.-T. Kengsepp,
H. Lind, V. Hollo

S u m m a r y

The subcellular localization and some properties (optimal concentrations of activating ions, pH optima) of Na, K-, Ca- and HCO_3 -ATPases in rat and guinea pig gastric and intestinal mucosa and pancreas were studied. The cation-activated ATPases are located mainly in the microsomal fraction, whereas the highest activity of HCO_3 -ATPase was found in the mitochondrial fraction.

On the basis of dynamic changes in the activity of transport ATPases under the influence of some gastrointestinal hormones (secretin, cholecystokinin-pancreozymin) and biogenic amines (histamine, serotonin) it is concluded that they are involved in transport processes, specific secretory mechanisms and their regulation in the digestive glands.

ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ПРОБЛЕМЕ ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ

А.П. Калликорм

Институт общей и молекулярной патологии

В настоящее время в результате бурного развития эндокринология превратилась из относительно узкой медицинской дисциплины, занимающейся болезнями эндокринных желез, в обширную науку о регуляции основных функций организма. Все виды обмена в организме протекают в большей или меньшей степени с участием эндокринных факторов. Многие эндокринные заболевания, такие как онкологические, болезни сердца и сосудистой системы, гинекологические и психические отклонения связаны с нарушениями гормональной регуляции. Поэтому в современной биологии и особенно в медицине одно из центральных мест занимают вопросы эндокринной регуляции.

В Тартуском госуниверситете уже более 10 лет успешно развиваются исследования в рамках всесоюзной проблемы "Гормональная регуляция процессов жизнедеятельности в норме и патологии". Основателями исследовательского коллектива можно считать профессора К. Эстера и автора данной статьи. Безвременная кончина профессора К. Эстера явилась большой утратой для всего коллектива и значительно затормозила развитие клинической эндокринологии в нашей республике. Работа по воспитанию кадров, развитию научной базы, разработке новых исследовательских методов и диагностических приемов и их внедрение в научно-практическую деятельность дала свои первые ощутимые результаты в 1968 году. С тех пор основной клинической базой соответствующих исследований является Республиканский противозобный диспансер (главврач - И. Калитс). Сформировался ряд исследовательских направлений, наиболее развитым из которых является исследование тиреоидного гомеостаза. Основные результаты данной работы нашли свое отражение в двух докторских диссертациях (К.М. Эстер, 1978; А.П. Калликорм, 1977).

В течение последних 10-15 лет во многих странах разработаны различные методы исследования, характеризующие ту или

иную сторону тиреоидного статуса (концентрация тиреоидных гормонов в биологических жидкостях; параметры, характеризующие механизмы транспорта гормонов и их действие на уровне клеток и т.п.). Однако для получения одного и того же показателя использовались различные методы определения, вследствие чего результаты таких исследований далеко не равнозначны. Вышесказанное явилось предпосылкой создания единой номенклатуры для обозначения различных тестов и методов исследования. Исходя из предложений американского общества тиреоидологов, мы разработали основные принципы обозначения таких тестов и методов и их номенклатуру, получившую положительные отзывы эндокринологических центров Москвы, Ленинграда и Ташкента (А.П. Калликорм, 1977).

Нами изучена диагностическая ценность практически всех параметров, используемых для характеристики тиреоидного статуса, и их изменение под влиянием различных факторов. Так, например, положительный тест поглощения радиоактивного йода щитовидной железой, используемый в большинстве клиник нашей страны, совпадает с клиническим диагнозом эутиреоза лишь в 52,6% случаев, а результаты определения белковосвязанного йода в сыворотке крови согласуются с данным диагнозом в 74,3% случаев. Аналогичная оценка и других параметров показала отсутствие какого-либо универсального показателя, способного самостоятельно в достаточной степени характеризовать тиреоидный статус, и подтвердила необходимость комбинации различных показателей, учитывая при этом возможность изменения одного или другого параметра, в зависимости от состояния больного. Например, при диагнозе гипотиреоза, даже на ранних стадиях заболевания, первостепенное значение имеет содержание в крови тиротропина. Однако в процессе заместительной терапии при увеличении в крови концентрации тиреоидных гормонов влияние последних на уровень тиротропина прогрессивно уменьшается. При диагнозе тиреотоксикоза показатель уровня тиротропина в крови имеет уже второстепенное значение. Оказалось возможным постулировать сохранение базальной секреции тиротропина гипофизом даже в условиях подавляющего эффекта тиреоидных гормонов.

При оценке тиреоидного статуса необходимо иметь представление об истинном содержании в крови тиреоидных гормонов. Разработанный нами и принятый на вооружение в 1969 г. метод определения гормонально-активного йода в сыворотке крови позволил с достаточной точностью судить об уровне ти-

роксина в крови. Однако недостатком данного метода явилась трудоемкость, затруднившая успешное использование его в клинических целях. Это препятствие было преодолено разработкой двух радиохимических методов прямого определения тироксина: метода, базирующегося на конкурентном связывании, и радиоиммунологического метода, внедренных в клиническую практику с 1974 г. Установление возможности тиреотоксикоза с нормальной концентрацией тироксина в сыворотке крови и с увеличением содержания в крови лишь трийодтиронина, т.н. "трийодтиронин-токсикоза", послужило причиной разработки радиоиммунологического метода определения трийодтиронина. В результате было показано, что примерно у 30% больных тиреотоксической аденомой встречается изолированный трийодтиронинтоксикоз. Последний может наблюдаться еще при ранних стадиях диффузного токсического зоба или возникать в ходе лечения таких больных (К.М. Эстер и др., 1976; Эстер, Калликорм А.П., 1976).

Несмотря на довольно тесную связь между концентрацией тироксина и трийодтиронина в крови и функциональным состоянием щитовидной железы при ряде физиологических и патологических состояний, изменение содержания в крови тиреоидных гормонов не сопровождается соответствующими явлениями тиреотоксикоза или гипотиреоза. Оказалось, что в достижении тиреоидного гомеостаза особое значение имеют процессы связывания тиреоидных гормонов с белками крови, а интенсивность метаболических процессов коррелируется только с количеством свободного, не связанного с белками сыворотки гормона. Поэтому характеристика комплексирования тиреоидных гормонов с белками сыворотки имеет не меньшее значение наряду с вышеуказанными показателями тиреоидного статуса. Более того, процессы комплексирования могут служить объектом ряда регуляторных влияний, биохимические механизмы которых практически не исследованы. Для определения связывания тироксина и трийодтиронина с отдельными фракциями белков сыворотки крови мы использовали электрофорез в полиакриламидном геле, а для определения тироксин-связывающей способности данных белков - смесь (набор) Адсорбтест-3 (защищен авторским свидетельством). Сконструированный (в сотрудничестве с экспериментальной мастерской ТТУ) и внедренный в исследовательскую практику денситометр для количественной оценки полиакриламидгелевых электрофореграмм является единственным аппаратом такого типа, пользуется большим спросом и удостоен медали ВДНХ. Технический уровень Адсорбтест-3, радиохимического и радио-

иммунологического определения тироксина и радиоиммунологического метода определения трийодтиронина вполне отвечает требованиям, необходимым для организации промышленного производства соответствующих комплектов (наборов), что позволило бы отказаться от импорта аналогичных комплектов из-за рубежа.

Наши данные показали, что в связывании тиреоидных гормонов особую роль играют преальбумины, которые, по всей вероятности, являются специфическими донаторами при передаче гормонов клеткам. Кроме того, степень насыщения молекулы тироксин-связывающего преальбумина тиреоидными гормонами может регулировать количество этих молекул в циркуляции. Есть полное основание думать, что в механизме обратной связи, а также в действии тиреоидных гормонов на тканевые рецепторы первостепенная роль принадлежит трийодтиронину.

Определение тиреоидного статуса более чем у 1000 лиц с эутиреоидным, тиреотоксическим и гипотиреоидным состоянием и в ходе различных видов их лечения позволило выяснить констелляции лабораторных показателей, составить представление о динамике тиреоидных гормонов и о реальном тиреоидном статусе. С помощью комплексного метода лабораторной и скинтиграфической оценки узловых образований щитовидной железы показано превращение скинтиграфически обнаруживаемого "горячего" узла в "холодный" под влиянием мерказолила. Знание такого феномена помогает избегать серьезных диагностических ошибок.

На основе всех вышеприведенных данных была разработана программа лабораторного исследования тиреоидного статуса, а сами данные имели принципиальное значение для анализа биохимических закономерностей функционирования системы гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа-кровь-ткани в целом. Комплексное внедрение в практику параметров, характеризующих тиреоидный статус, кардинально изменило и улучшило диагностику болезней щитовидной железы в республике. Возможность определения тиреоидного статуса в различных ситуациях, в том числе на фоне лечения, позволяет выбирать оптимальные схемы лечения и тем самым существенно сокращать время лечения и избегать осложнений. Использование в клинической практике радиохимических, в том числе радиоиммунологических тестов, дают возможность отказаться от рутинного применения *in vivo* радиоiodтестов, в результате чего уменьшилась радиационная нагрузка пациентов и оказалась возможной точная и частая про-

верка эффективности лечения.

Возможность точного определения тиреоидного статуса позволила приступить к исследованиям роли тиреоидных гормонов в патогенезе многих эндокринных заболеваний. Уже в 60-е годы была отмечена связь между щитовидной железой и системными заболеваниями соединительной ткани. Наши исследования показали, что у больных коллагенозами часто наблюдается увеличение щитовидной железы, положительные кожные реакции против компонентов щитовидной железы, а также существенные отклонения и в гормональном статусе, с характерным снижением тироксин-связывающей способности белков сыворотки крови и увеличением индекса свободного тироксина. У этого контингента больных чаще чем обычно выражена частота встречаемости симптомов, характерных для гиперфункции щитовидной железы и часто наблюдается аутоиммунное поражение последней. Такое положение указывает на необходимость осторожного применения антитиреоидной терапии у больных коллагенозами. Изменения в гормональном статусе развиваются и у больных ревматоидным артритом, о чем свидетельствует достоверное снижение трийодтиронина и тиреотропного гормона в сыворотке крови этих больных. Применение цитостатического лечения приводит к определенным отклонениям тиреоидного статуса, сопровождаясь изменением тироксин-связывающей способности белков сыворотки. Не исключено, что тиреоидные гормоны, особенно трийодтиронин, могут играть определенную роль в патогенезе ревматоидного артрита. Исследования гипофизарно-тиреоидной функции у больных туберкулезом легких и острой пневмонией показали, что у больных со свежим процессом имеется склонность к повышению функциональной активности щитовидной железы, у больных с хроническим процессом, а также при обширных процессах с явлением интоксикации чаще наблюдается понижение активности тиреоидной функции (H. Sillastu, A. Kallikorm et al., 1977).

Радиоиммунологические исследования были внедрены нами и в анестезиологию. В результате было выявлено, что гипометаболический эффект нейролептанальгезии реализуется через функции щитовидной железы и что соответствующей анестезией можно предотвратить активацию гипофизарно-надпочечниковой системы. Это принципиальный факт, разрешающий адекватное ведение анестезии. На основе гормональных исследований удалось оптимизировать введение глюкозы, инсулина и электролитов во время анестезии, предотвратить повышение уровня свободных

жирных кислот и повреждающее действие последних на миокард (R. Teesalu et al., 1978).

В развитии женского организма и в регуляции его жизнедеятельности существенное значение имеют гонадотропины. Введение в акушерскую и гинекологическую практику радиоиммунологических определений гонадотропинов позволило значительно улучшить диагностику и уровень научных исследований, проводимых на базе Тартуского клинического роддома во главе с кафедрой акушерства и гинекологии. Оказалось возможным своевременно диагностировать нарушения сексуального развития, менструальной и генеративной функции, а также плацентарную недостаточность, патологию беременности, внутриутробную гипотрофию плода, нарушения лактации и трофобластические заболевания (Kõiv, I. et al., 1979).

Планируемые на нынешнюю пятилетку исследования по проблеме гормональной регуляции жизнедеятельности заключается в изучении динамики тиреоидных гормонов при эндокринных и не-эндокринных заболеваниях и генеративной функции женщин при различных эндокринных заболеваниях. Особое внимание будет уделено выяснению механизмов патогенеза заболеваний щитовидной железы. Наши достижения в области биохимии гормонов и клинической эндокринологии, вкратце приведенные выше, явились предпосылкой того, что Тартуский государственный университет включен как соисполнитель в Государственную программу по эндокринологии (изучение патогенеза, разработка методов профилактики, диагностики и лечения основных эндокринных заболеваний) до 1990 года.

Литература

1. Калликорм А.П. О некоторых возможностях использования микроэлектрофореза в полиакриламидном геле для исследования биополимеров. - Уч. зап./Труды по медицине XIX. Тарту, 1969, IIО-IIБ.
2. Kallikorm, A., Jaagosild, A., Raamat, R. Densitomeeter poliakrüülamidgeel-elektroforegrammide analüüsimiseks. - Nõukogude Eesti Tervishoid, 1973, 3, 265-266.
3. Kallikorm, A. Diskuselektroforeesiaparaat. - Nõukogude Eesti Tervishoid, 1974, 6, 561-563.

4. Ester, K., Kallikorm, A., Astaskina, A. - Kilpnäärme funktsionaalse seisundi laboratoorsest hindamisest. - Nõukogude Eesti Tervishoid, 1975, 2, 99-102.
5. Эстер К.М., Асташкина А.В., Калликорм А.П. Динамика тиреоидных гормонов при узловом зобе./Тезисы докладов VI конф. рентгенологов и радиологов Прибалтийских республик. Таллин, 1976, 259-260.
6. Эстер К.М., Калликорм А.П. Динамика тиреоидных гормонов при гипо- и гипертиреозах. - В кн.: Механизмы действия гормонов. Ташкент: ФАН, 1976, 36-38.
7. Калликорм А.П., Эстер К.М., Цицмер К.Я., Лааспере М.С. Клиническая интерпретация содержания ТТГ и T_3 в сыворотке крови./Тезисы докл. VI конф. рентгенологов и радиологов Прибалтийских республик. Таллин, 1976, 262-264.
8. Калликорм А.П. Биохимические критерии оценки функции щитовидной железы и транспорта тиреоидных гормонов в циркуляции. Автореф. докт. дисс. Ташкент, 1977.
9. Sillausti, H., Kallikorm, A., Zilmer, K., Laaspere, M. - TSH-thyroid correlation in patients with pulmonary tuberculosis. - Tuberculosis and Respiratory Diseases, 1977, 6, 113-115.
10. Эстер К.М. Динамика гормонов щитовидной железы при гипер- и гипотиреозе. Автореф. докт. дисс. Тарту, 1978.
11. Пяй Л.Т., Калликорм А.П., Калликорм Р.Э., Вихляева С.В. О тиреоидном статусе организма у больных ревматоидным артритом. Метаболизм - его регуляция и патология. Волгоград, 1978, 122-123.
12. Teesalu, R., Kallikorm, A., Zilmer, K., Laaspere, M., Tiigimäe, E. Blood thyroid hormones during aortocoronary bypass procedures involving cardiopulmonary bypass under neuroleptanaesthesia. V European Congress of Anaesthesiology (abstracts), International congress series nr. 452, Paris, 1978.
13. Kõiv, I., Gross, K., Kallikorm, A., Laaspere, M. Koorionhormoonisisalduse dünaamika füsioloogilise raseduse vältel. - Nõukogude Eesti Tervishoid, 1979, 5, 357-359.

STUDIES OF VITAL PROCESSES OF HORMONAL REGULATION

A. P. Kallikorm

S u m m a r y

Studies of the endocrine system have been conducted at Tartu State University for over ten years. The studies form part of the all-Union research project "Hormonal regulation in health and pathology". Since 1968, the Republican Endocrinological Dispensary has served as the clinical basis for the investigation.

A number of research goals have been set and research has been conducted in several directions. Problems of thyroid homeostasis have been the oldest line of research in this field. Two successfully defended doctoral theses have been devoted to thyroid homeostasis. A unified nomenclature has been worked out for tests and techniques used in the studies of the thyroid. The diagnostic value of different parameters of the thyroid function has been determined. It has been demonstrated that there is no universal laboratory index for the evaluation of thyroid activity.

Several novel techniques in endocrine studies have been developed and used at Tartu State University, such as the determination of thyroxine by means of the competitive protein binding assay, the radioimmunoassays for determining thyroxine and triiodothyronine, and a test for determining the thyroxine-binding capacity of serum proteins (Adsorbtest-3). This made it possible to design some new apparatus for further research. Our investigations have shown that prealbumins must act as specific donors in the transmission of hormones to cells.

On the basis of the studies carried out in 1000 people of normal thyroid function or those suffering either from hyperthyroidism or hypothyroidism a set of laboratory findings was established to show the dynamics of thyroid hormones and evaluate the functional state of the thyroid gland. The clinical application of the complex laboratory assay approach has greatly facilitated the diagnosis and treatment of thyroid diseases in Estonia.

АВТОМАТИЗАЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ
В СПОРТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

Т.Э. Кару

Кафедра спортивной медицины и лечебной физкультуры

В связи с развитием вычислительной техники стала возможной автоматизация обработки данных функциональных исследований. В медицине это означает создание информационных систем самого разного назначения. В данной работе представлены результаты исследований кафедры спортивной медицины ТГУ по применению ЭВМ в функциональной диагностике.

Функциональная диагностика сердечно-сосудистой системы отличается сложностью и емкостью проводимых исследований. Такие методы как ЭКГ, ФКГ, фазовый анализ сердечного цикла, апекскардиография, тестирование физической работоспособности на велоэргометре занимают много времени как для их проведения, так и для анализа полученных результатов. Нередко при анализе данных необходимы весьма обширные расчеты. Полученные данные требуют обычно динамического сравнения, которое можно эффективно осуществить лишь при хорошей организации хранения данных. В свете названных усложняющих повседневную работу обстоятельств автоматизированные методы анализа и оценки данных привлекают особое внимание. Они отличаются большой скоростью, точностью, воспроизводимостью и продуктивностью.

Проблемами автоматизированного анализа результатов функционального исследования сердечно-сосудистой системы мы начали заниматься фактически с 1961 года. Вначале это были исследования, направленные на применение разных методов математической статистики в медицине, а также некоторые усовершенствования этих методов (Т.Э. Кару, 1966; Т.Э. Кару и Л.К. Выханду, 1969). В эти годы разрабатывался метод индивидуального корреляционного профиля, который позволяет провести наглядную оценку взаимосвязей между исследуемыми показателями у каждого индивидуума на основе корреляционных закономерностей. Начиная с 1970 года основным научным направлением стала разработка различных прикладных алгоритмов и

программ по функциональной диагностике у спортсменов высокого класса. Детально были разработаны программы для определения параметров кислородного долга (Т.Э. Кару, 1972), разработан полуавтоматический метод вычисления показателей фазовой структуры сердечного цикла (А.П. Ландырь, Т.Э. Кару, Р.П. Ноорма, 1973). Далее тематика исследований расширялась с выходом на общетеоретические проблемы проведения комплексной оценки (Т.Э. Кару и сотр., 1974, Т.Э. Кару и сотр. 1977). Работы этого периода обобщены в докторской диссертации Т.Э. Кару (1975). Наиболее существенным достижением этого периода была разработка целостной системы применения ЭВМ для обработки медицинских данных у спортсменов высокой квалификации с углубленной разработкой многих частных вопросов обработки медицинских показателей. В числе последних можно назвать теоретические основы применения критерия "лучше-хуже" в функциональной диагностике, метод индивидуального функционального профиля, способ реляционных при составлении дисперсионной лестницы и т.д. Весьма важным является в функциональной диагностике применение критерия "лучше-хуже". Дело в том, что каждый медицинский показатель врач обычно оценивает с точки зрения его "нормальности". Но помимо этого для большого количества показателей, которые находятся в пределах нормальных значений, можно выдать еще дополнительно и количественную оценку с учетом ее благополучности. В связи с постановкой задачи выдать такие оценки на ЭВМ возникла необходимость в разработке комплекса оценочных шкал. ЭВМ может дать оценки каждому показателю лишь в том случае, если мы сможем определить номер оценочной шкалы для данного показателя и для данного контингента обследуемых.

С расширением возможностей для автоматизированной обработки данных появилась необходимость в создании большой системы обработки, имеющей банк данных. За 1975-1978 гг. в результате совместной работы кафедры спортивной медицины ТГУ, Тартуского технологического отделения Эстонского филиала ВГПИ и отдела медицинских проблем ВНИИФК была разработана автоматизированная информационная система "АИС-Врач". Эта система функционирует на базе весьма мощной ЭВМ третьего поколения М-4030. Она предусмотрена для обработки и хранения медицинских данных спортсменов высокого класса. Наличие развитой системы заказов при обработке находящихся в базе данных дает богатые возможности для научного анализа результатов повседневной работы. Система имеет свыше 200 алгорит-

мов и программ для вычисления различных показателей по 11 основным разделам функциональной диагностики (сердечно-сосудистая и дыхательная система, нервно-мышечный аппарат, биоэнергетика, биохимические анализы крови и т.д.).

Следующим этапом развития функциональной диагностики можно считать появление и использование управляющих мини-ЭВМ, позволяющих выполнять работу в on-line режиме. Наличие таких ЭВМ позволяет значительно повысить оперативность обработки данных. В 1978 году кафедра спортивной медицины ТГУ получила ЭВМ такого типа - УВК СМ-1.

При помощи ЭВМ СМ-1 нами уже реализована обработка спирографических данных в on-line режиме. Следующим этапом является полная автоматизация велоэргометрического теста. При этом имеется возможность подключить к системе такие интерпретирующие программы, которые по своим свойствам значительно удобнее коммерческих программ таких известных фирм, как Beckman или Erich Jaeger. Это обусловлено вероятностью разработки конкретных программ для конкретного контингента исследуемых. Поскольку коммерческие фирмы вынуждены выпускать универсальные программы, они не могут конкурировать со специализированными программами.

В связи с развитием микропроцессорной техники мы намеряем разработку периферических устройств для сбора первичных данных на базе встроенных в медицинские приборы микропроцессоров. В таком случае СМ-1 является только координирующим и интерпретирующим звеном, задачей которого остается выдача оперативной информации. Одновременно при помощи специальных трансляторов СМ-1 подготовит данные для М-403С, где они будут длительно храниться в базе.

Значение созданных и создаваемых средств автоматизации процесса переработки медицинской информации выходит за рамки спортивной медицины. С учетом в программах специфических особенностей клинических проблем они могут быть с успехом применены и в клинической функциональной диагностике. Нами уже разработаны программы для анализа результатов велоэргометрического теста кардиологических больных - ("СПИРО"), программа для показателей основного обмена ("Редди") и т.д.

Кафедра спортивной медицины ТГУ является базовым подразделением университета при подготовке спортивных врачей. Уже более 20 лет при Тартуском государственном университете существует отделение спортивной медицины, которое готовит спортивных врачей не только для республик Прибалтики, но и для всех других союзных республик. Здесь обучаются студенты

более 20 национальностей. Передовой научный опыт кафедры постоянно внедряется в учебный процесс и студенты активно участвуют в разработке различных прикладных программ. Ежегодно заканчивают университет 50 молодых специалистов, имеющих опыт работы с современными автоматизированными системами. Коллектив кафедры, состоящий из высококвалифицированных специалистов по спортивной и клинической медицине, всячески поощряет студенческую научную активность через кружок спортивной медицины СНО.

В заключение можно выразить уверенность, что усилия, направленные на автоматизацию функциональных исследований, позволят повысить их эффективность и интенсивность.

Литература

1. Кару Т.Э. Приложение корреляционного анализа при изучении воздействия повторных физических нагрузок на гемодинамику у юных спортсменов. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Тарту, 1966.
2. Кару Т.Э., Выханду Л.К. Применение математических методов в биологии. - Сб./Ленинградский гос. ун-т, IV. Л., 1969, 95-99.
3. Кару Т.Э. Кислородный долг. Понятия, определение, использование. - Кяхакультуур, 1972, I, 20-21.
4. Ландырь А.П., Кару Т.Э., Ноорма Р.П. Полуавтоматический метод анализа фазовой структуры сердечного цикла. Исследования по кровообращению. - Материалы IV Республиканской научной конференции Эст. ССР. Тарту, 1973, 24-25.
5. Кару Т.Э. и сотр. Проблемы и возможности индивидуальной оценки физической работоспособности при помощи ЭВМ. - Сб. тезисов Всемирного научного конгресса "Спорт в современном обществе". Биология, биомеханика. М.: Медицина, 1974.
6. Кару Т.Э. Система автоматизированного врачебного контроля для оценки компонентальной структуры тренированности спортсменов высокого класса. Автореф. дисс. докт. Тарту, 1975.
7. Karu, T. et al. Proceedings of the third European Congress of Sports medicine. Vol. II. Publ. by Hungarian Society of Sports Medicine. Budapest, 1977, 459-464.

AUTOMATION IN SPORTS MEDICINE PERFORMANCE LABORATORY

T. Karu

S u m m a r y

Computerization has served as a basis for automated medical research. During ten years the Sports Medicine Department of Tartu State University has studied the application of cybernetic methods in athletes' performance tests. These studies have passed several stages. In the beginning mathematical statistics predominated. It was followed by computerized programming. In 1975 - 1980 the main task was to work out extensive information processing systems for extensive computer data-banks. Since 1980 a new development has been introduced - the elaboration of effective minicomputer data processing systems complete with medical apparatus with microprocessors.

The Sports Medical Department in the Medical Faculty of Tartu State University is a unique academic unit, as it trains sports medical service doctors for all the Union Republics. The Sports Medicine Performance Laboratory, well equipped and well automated, offers the teaching staff of the Department excellent opportunities for research and student training. The progress of athletes' performance testing is doubtless dependent upon its rate of automation.

ИССЛЕДОВАНИЯ ПО АНАТОМИИ
В ТАРТУСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ УНИВЕРСИТЕТЕ

Э.П. Когерман-Лепп, А.И. Лепп
Кафедра анатомии и гистологии

В Тартуском университете анатомией начали заниматься уже 350 лет назад, но пора расцвета анатомии как науки в Тарту наступила в XIX веке. В то время в университете работало много выдающихся ученых, исследования которых не потеряли своего значения и до сегодняшнего дня. Наиболее плодотворно велась работа во время заведования кафедрой А. Раубером.

Представляют интерес работы А. Раубера по изучению нервной системы. Им были детально изучены фатер-пачиневы тельца, их распределение, а также области иннервации бедренного нерва. Была выявлена закономерность: дистальные части плечевой и бедренной костей снабжаются большим количеством нервов определенного источника, чем проксимальные.

Раубер внес ясность в анатомию вегетативной нервной системы головы. Выявив тончайшие связи нервных узлов, он впервые установил, что гассеров узел, а также ганглии IX и X черепных нервов являются корешковыми узлами, цилиарный же, крылонебный, ушной и субмандибулярный являются вегетативными узлами. Раубером установлена также частая встречаемость II и III копчикового нерва, что увеличивает число сегментов спинного мозга.

Функциональное направление и эксперимент присущи ряду его работ по двигательному аппарату. Он указывает на взаимосвязь структуры и функции костей и делает попытки выявления морфологических закономерностей и обобщений.

Главными исследованиями Раубера являются его работы по истории развития позвоночных.

В своих эмбриологических исследованиях, проводимых на куриных зародышах, а затем на костистых рыбах и амфибиях, он никогда не ограничивался описанием полученных результатов, а всегда делал важное обобщение. Так, исследуя куриные зародыши, он пришел к выводу, что двухслойный зародышевый диск является модифицированной гастролой. На том же объекте Рау-

бер затем выявил, что первичная полоска и бороздка являются удлинёнными сросшимися краями бластопора. Он высказал важную мысль, что образование зародышевых листков и гистогенез не могут быть выяснены без разрешения проблемы первичной полоски и борозды. Раубер ввел в эмбриологию понятие стадии нейрулы.

Раубер был первым, изучившим развитие зародышевого пузыря кролика на серийных срезах. При этом он открыл особый кроющий слой клеток на поверхности зародышевого пузыря, который не относится к эктодерме. Значение этого слоя было выяснено уже после смерти Раубера.

Убежденный эволюционист, Раубер решительно отвергал всякие механические концепции. Он считал, что развитие особи — лабильный процесс, тонко реагирующий на влияние внешней и внутренней среды. Это убеждение привело Раубера к мысли применять при изучении развития эксперимент и на этой основе дать каузальный анализ явлений развития. Раубер является одним из первых ученых, применивших в этой области экспериментальный метод. Он исследовал механические воздействия на ход развития, влияние температуры, атмосферного давления, силы тяжести и различных химических веществ на развитие зародыша. Раубера по праву можно считать одним из основоположников экспериментальной эмбриологии.

Так, уже 100 лет назад Раубером было задано правильное направление исследовательской работе и определен ряд важных направлений исследования.

В годы после Великой Отечественной войны кафедра анатомии ТГУ была в весьма плачевном положении: не было кадров, помещений для учебной и научной работы. Энтузиасты преподаватели и студенты начали восстанавливать разрушенное. После налаживания учебного процесса начали заниматься и научной работой. Выполнялись исследования по выяснению влияния внешних факторов на внутреннюю структуру костей. Изучалась история кафедры.

В конце 50-х и в начале 60-х годов преподаватели кафедры анатомии стали заниматься изучением сосудистой системы внутренних органов в связи с конструкцией последних, изучением структурных единиц и выяснением сегментарного строения легких, печени и почек. Для внесения ясности в этот путанный и сложный вопрос было необходимо проводить исследования не только человека, но и анатомического материала. Несомненно, филогенетические аспекты позволяют получить наиболее пра-

вильное и полное представление о внешнем и внутреннем строении органов человека.

В результате исследований, проведенных на кафедре, установлено уменьшение передне-заднего диаметра как легких, так и печени, расширение их бокового диаметра, редукция в филогенетическом ряду нижних частей этих органов и укорочение соответствующих полых систем (бронхи, воротная вена, артерии, вены).

Бронхиальное дерево животных ветвится дугообразно в направлении к заднему углу легкого. У человека в связи с изменением внешней формы легких и печени тип ветвления бронхиального дерева и воротной вены перестраивается, но у человека можно наблюдать аналогичные с животными ветви. Ветви I порядка главного бронха и воротной вены являются долевыми ветвями, а ветви II порядка — сегментарными. Субсегментарные ветви являются ветвями III порядка. Наблюдались изменения в системе ветвления бронхов и воротной вены. В эволюционном ряду магистральный тип меняется в сторону бифуркационного деления, хотя не достигает эквальной бифуркации, так как первичные магистральные стволы явно сильнее других.

Первичные сегменты легких и печени млекопитающих животных и человека имеют 3 степени дифференциации: I) доли и сегменты подразделяются на многие субсегменты первичного типа (соответствующие бронхи и ветви воротной вены сохраняют характерный первичным бронхам и ветвям воротной вены магистральный тип деления, 2) доли и сегменты подразделяются на первичные и вторичные субсегменты (количество первичных субсегментов уменьшено). Первичный магистральный бронх или первичная ветвь воротной вены укорочены и заканчиваются на месте отхождения вторичных субсегментарных бронхов или ветвей, 3) доли подразделяются на 2-3 вторичных сегмента, сегменты — на 2-3 субсегмента (долевые и сегментарные бронхи или ветви воротной вены короткие и делятся по рассыпному типу).

В легких и печени у животных наблюдаются все 3 степени дифференциации, превалируют I и II степень, у человека же — III степень. Степень дифференциации вторичных сегментов и субсегментов зависит от вида животного и индивидуальных особенностей. У животных формирование вторичных сегментов — субсегментов почти никогда не бывает полным.

В легких человека параллельно с боковым расширением грудной клетки происходит распространенная дифференциация боковых субсегментов. В печени человека в связи с этим рас-

пирением особое развитие получают сегменты и субсегменты правой доли, в первую очередь У сегмент.

При исследованиях почек доказана правильность определения паренхиматозных (не сосудистых) сегментов, принимая за основу внутриоргannую организацию экскреторной части.

Выявлена закономерность ветвления внутриорганных артерий и их взаимосвязь с конструктивными элементами органов.

В системе формирования легочных вен можно условно различить венозные ветви, соответствующие субсегментарным бронхам и сопровождающим их артериям, группирующимся аналогично бронхам и артериям на краевые (передние, задние или базальные) и боковые ветви. Субсегментарные вены у человека повернуты от соответствующего субсегментарного бронха как бы к задне-нижнему углу легкого в пределах половины субсегмента и расположены интерсубсегментарно. Отток крови из одного субсегмента происходит по нескольким интерсубсегментарным венам, которые формируются преимущественно по магистральному типу. В печени животных субсегментарные вены, соответствующие субсегментарным ветвям воротной вены и артерии, расположены интерсубсегментарно. Таким образом, отток крови из одного субсегмента происходит по 2 или более субсегментарным венам. В печени человека же аналогичные взаимоотношения наблюдаются в краевых субсегментах. Субсегментарные вены отодвинуты направо от соответствующей субсегментарной вены воротной вены в пределах половины субсегмента. В остальных частях печени субсегменты дренируются несколькими венами, притоки которых расположены в интерпозиции с ветвями воротной вены.

В легких соответствующие субсегментарным бронхам венозные ветви являются корнями сегментарных вен и участвуют в типичных случаях при формировании одноименной с данным сегментом вены, куда относится данный субсегментарный бронх. Сегментарные вены формируются слиянием 2, 3, 4' или еще большего числа интерсубсегментарных корней, которые относительно сегментов могут располагаться как интер-, так и интрасегментарно.

Сегментарная вена в легких в первую очередь конвенциональное анатомическое понятие, менее функциональное, так как не существует области дренажа, полностью соответствующей территории одного сегмента.

В печени животных субсегментарные вены вливаются в сегментарные, расположенные обычно в центре сегмента (называе-

ным долями в официальной ветеринарной номенклатуре).

В печени человека единая сегментарная вена остается несформированной. Отток из сегментов происходит по многим коротким венам, вливающимися в долевую вену. В большинстве сегментов последняя прекращается с сегментарными ветвями воротной вены, а сегментарная вена У сегмента оставляет долевую вену позади. Дифференциация вен происходит параллельно с дифференциацией сегментов и концентрацией ткани органа.

Одновременно с изучением сегментарно-субсегментарного строения органов проводилось уточнение и выяснение вариантов сегментов легкого и печени.

На основании полученных данных были изучены изменения ангиоархитектоники микроциркулярного русла органов при некоторых патологических процессах (цирроз печени, сердечно-сосудистая недостаточность и т.д.).

В настоящее время тартускими анатомами изучается влияние некоторых факторов на внутренние органы и их сосудистую систему, а также адаптативные возможности сосудистого русла к изменяющим условиям кровообращения, которые играют важную роль среди компенсаторно-приспособительных реакций организма.

Литература

1. Тапфер Х.Х. О внутриорганных кровеносных сосудах почки и их взаимоотношениях с лоханочно-чашечной системой. Автореф. дисс. канд. Тарту, 1970.
2. Лепп А.И. Основные признаки легочных сегментов и субсегментов на основе их вариантов. Автореф. дисс. канд. Тарту, 1971.
3. Лийгант А.Г. Об анатомических взаимоотношениях легочных вен со структурными единицами легких. Автореф. дисс. канд. Тарту. 1971.
4. Когерман-Лепп Э., Лепп А. и Тапфер Х. К определению сегментов в легких, печени и почках человека. 1973. Докл. н. конф. АГЭ Эст., Латв. и Литвы, с. 10-16.
5. Лепп Э.П. О взаимоотношениях желчных протоков и ветвей в свете сегментарности печени. Архив АГЭ, 1973, I, 85-91.
6. Когерман-Лепп Э.П., Лепп А.И., Раявез Э.Ф. К изучению вен печени некоторых млекопитающих животных по сравнению с человеком. - Уч. зап./Тартуский гос. ун-т, вып. 514. Функциональная анатомия органов и тканей. Тарту, 1979, с. 25-34.

RESEARCH IN THE FIELD OF ANATOMY IN
TARTU STATE UNIVERSITY

E.P. Kogerman-Lepp, A.I. Lepp

S u m m a r y

Anatomy as an object of study was introduced into Tartu University 350 years ago. Good results were obtained in the 19th century, when a number of outstanding scientists (K.P. Burdach, E. Reissner, C. Reichert, C. Kupffer, Ch. H. Stieda, A. Rauber and others) worked in the Department. August Rauber's most extensive work was pioneering in several branches of medicine. Mention should be made of his studies of the nervous system. He was the first in the world to identify the cervical vegetative and sensory ganglia. Rauber's works on embryology are of great importance. He may be regarded as one of the founders of experimental embryology.

For the past twenty years the anatomists of Tartu State University have been studying the segmental and sub-segmental structure and the blood supply of the internal organs (lungs, liver, kidneys). Mostly the comparative method of investigation has been used, in particular in studies of the segmental structure of organs.

Research has also been carried on in changes of blood-vessels and their walls in certain diseases (cirrhosis, cardiovascular insufficiency, peritonitis, etc.).

At present problems of adaptation are being studied in the Department of Anatomy of Tartu State University.

БИОЛОГИЯ ЛАКТОБАЦИЛЛ МИКРОФЛОРЫ ЧЕЛОВЕКА

А.А. Ленцнер, Х.П. Ленцнер, М.Э. Микельсаар

Кафедра микробиологии, Институт общей и
молекулярной патологии

Лактобациллы занимают прочное место в микрофлоре человека, поэтому доказывать важность их всестороннего изучения нет необходимости. Ведь не случайно учение о значении нормальной микрофлоры организма и ее изменениях при различных физиологических и патологических состояниях составляет главный предмет целой новой области экспериментальной и клинической медицины — микроэкологии.

В Тартуском университете исследования лактобацилл микрофлоры человека были начаты в 1962 г. Ведутся они совместно сотрудниками кафедры микробиологии (зав. — проф. А.А. Ленцнер) и лаборатории экологии микробов (зав. — с.н.с. Х.П. Ленцнер) Института общей и молекулярной патологии ТГУ (дл 1979 г. — сектор микробиологии ЦМНИЛ медицинского факультета ТГУ). В настоящем сообщении обобщены результаты некоторых исследований и намечены направления дальнейшего поиска главным образом по двум основополагающим разделам проблемы биологии лактобацилл микрофлоры человека: таксономия лактобацилл и свойства названных микробов, определяющие их защитную роль в организме.

Таксономия лактобацилл

Основы современной таксономии лактобацилл были разработаны лишь к шестидесятым годам, а решение многих вопросов этой области микробиологии и поныне еще не достигнуто.

Рассматриваемые исследования начались с составления модификаций питательных сред, необходимых для изучения лактобацилл, с методики изолирования и получения чистой культуры указанных микробов. Затем была создана схема определения видовой принадлежности лактобацилл по физиолого-биохимическим

свойствам с использованием методов теории вероятностей, разработали доступную оптимальную методику постановки отобранных 15 тестов: образование газа из глюкозы; рост при 15° и при 0,4% типолоя; расщепление сорбита, целлобиозы, рамнозы, мелепитозы, галактозы, мальтозы, сахарозы, минозы, лактозы, салицина и маннита; образование зерен волютина /А.А. Ленцнер, 1966, 1968, 1973/.

На основании указанных тестов были определены биовары лактобацилл, наиболее часто встречающихся в микрофлоре человека. По 2 биовара установлено у *Lactobacillus acidophilus*, *L.salivarius*, *L.casei* subsp.*casei*, *L.plantarum*, *L.buchneri* и *L.Brevis* - соответственно по расщеплению маннита, салицина, сорбита, рамнозы, маннита и салицина. У *L.fermentum* выявлено 4 биовара - по сбраживанию маннозы и образованию зерен волютина /А.А. Ленцнер, 1973/.

Возникают вопросы: оправдана ли идентификация лактобацилл на основании одних только физиолого-биохимических свойств, быть может составленная классификационная таблица лактобацилл недостаточно рациональна, насколько информативны включенные в нее 15 признаков? Утвердительный ответ на эти вопросы вытекает из результатов таксономического анализа 30 штаммов различных видов лактобацилл из зарубежных коллекций с помощью ЭВМ в Q-технике: указанные штаммы группируются принципиально одинаково как по различным 53 и 40 признакам, так и по отобранным 15 признакам, к тому же они аналогичны результатам таксономического анализа 1136 штаммов, выделенных из желудочного сока, фекалий и влагалищного отделяемого человека /А.А. Ленцнер, 1973/. Кроме того, составленная схема определения видовой принадлежности лактобацилл успешно выдержала проверку временем, причем не только в нашей лаборатории.

Естественно, от человека иногда выделяют отдельные штаммы лактобацилл, идентификация которых требует тех или иных дополнительных тестов, а иногда даже специальных методов исследования.

Как показали проведенные эксперименты, штаммы *L.acidophilus*, в отличие от *L.salivarius*, ванкомицино- и ристоминциночувствительны /А.А. Ленцнер и др., 1980; 1981/; штаммы *L.casei*, в противоположность *L.plantarum* тагатазо-положительны /А.А. Ленцнер и др., 1968/; лишь штаммы *L.fermentum* продуцируют лизоцим /Lenzner, 1974; А.А.Ленцнер и др., 1975; Lenzner, 1979/. Следовательно, эти установленные при-

знаки весьма ценны при уточнении видовой принадлежности лактобацилл.

В ходе изучения лактофлоры человека из влагалищного отделяемого удалось выделить лактозо-отрицательные гомоферментативные лактобациллы подгруппы А, часто ферментирующие мелцитозу, которые по физиолого-биохимическим свойствам не относятся к дифференцируемым сейчас видам лактобацилл. Лишь изучение свободных аминокислот и пептидов методом хроматографии на бумаге в уксуснокислых клеточных экстрактах позволило установить, что изолированные лактобациллы наиболее близки к *L.acidophilus* /А.А. Ленцнер и др., 1968/. Аналогичные результаты дало исследование изоферментных спектров лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в бесклеточных экстрактах методом электрофореза в полиакриламидном геле /В.И. Горшкова и др., 1975/. Различия между *L.acidophilus* и рассматриваемыми лактобациллами выявились лишь в итоге количественной расшифровки денситограмм ЛДГ*.

Следует отметить, что время от времени описываются новые виды лактобацилл, для которых определяющее таксономическое значение могут иметь такие признаки, как конфигурация образующей молочной кислоты, химический состав клеточной стенки, доля G+C в ДНК, результаты молекулярной гибридизации ДНК. Но с точки зрения лактофлоры человека эти виды, вероятно, значительной роли не играют, ибо их частота выделения и удельный вес незначительны.

Итак, достигнутые результаты в области таксономии лактобацилл составляют необходимую основу для изучения других аспектов биологии лактобацилл микрофлоры человека. Тем не менее можно без преувеличения утверждать: поиск в указанной области бесконечен. В настоящее время, пожалуй, наиболее актуальна разработка комплекса простых доступных мини- и миди-тестов для ускоренной идентификации лактобацилл, наиболее часто встречающихся в микрофлоре человека. Первыми шагами в этом направлении можно считать составленную классификационную таблицу для *L.acidophilus*, *L.salivarius*, *L.casei*, *L.plantarum*, *L.fermentum* и *L.brevis*. Основана она всего на 5 тестах: образование газа из глюкозы, рост при 15°, расщепление сорбита и тагатоза, лизоцимная активность /Lanzner et al., 1981/.

* Исследования ЛДГ проведены совместно с сотрудниками Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии МЗ СССР и Института медико-биологических проблем МЗ СССР.

Свойства лактобацилл, определяющие их
защитную роль в организме

Нередко защитные свойства лактобацилл ассоциируются лишь с их антагонистической активностью, которая так убедительно проявляется *in vitro*. Однако проблема куда более широка и сложна. К тому же в вопросе самой антагонистической активности еще немало разноречивого.

Результаты проведенных исследований антимикробных свойств свидетельствуют, что штаммы-антагонисты встречаются среди всех лактобацилл микрофлоры человека. Чувствительность отдельных микробов к их ингибиторному действию различна. Особенно важно, что штаммы *L.acidophilus* задерживают размножение других микробов и реже и слабее, чем *L.salivarius*, *L.casei*, *L.plantarum*, *L.fermentum*, *L.brevis*, *L.buchneri*.

Между антагонистической активностью и предельным кислотообразованием в молоке выявлена лишь корреляционная связь слабой степени и то не всегда значимая ($r = 0,075-0,126$) /А.А. Ленцнер, 1973/.

Таким образом, можно считать устаревшими представления о главенствующей роли *L.acidophilus* в обеспечении антимикробных свойств лактофлоры, о зависимости способности лактобацилл подавлять размножение других микробов только от их энергии кислотообразования. Выяснения требуют химическая структура веществ, с которыми связана антагонистическая активность отдельных лактобацилл микрофлоры человека, и возможности стимулирования их продукции.

Как уже подчеркивалось, установлена способность штаммов *L.fermentum* продуцировать лизоцим. Указанное свойство имеет отнюдь не только таксономическое значение, а свидетельствует, что в механизме ингибиторного действия *L.fermentum* одним из факторов может быть лизоцим /Lenzner et al., 1979/.

Самозащита влагалища во многом основана на образовании молочной кислоты в процессе сбраживания гликогена. Но спорным оставался вопрос, вызывается ли расщепление названного полисахарида исключительно амилазой макроорганизма или еще каких-то лактобацилл. Опыты по выяснению гликогенолитической активности указанных микробов позволили показать, что палочки Дедерлейна способны ферментировать гликоген, причем в первую очередь это относится к *L.acidophilus*. Штаммы названного вида, выделенные из влагалищного отделяемого, глико-

гено-положительны значительно чаще, чем изолированные из желудочного сока или фекалий /А.А. Ленцнер, 1973/.

Совершенно новый аспект в защитной функции лактофлоры удалось установить в ходе исследования влияния продуктов обмена лактобацилл на представителей семейства *Enterobacteriaceae*. Оказалось, что эти вещества влияют на процесс передачи и элиминации Р-плазмид *in vitro*, причем частота передачи уменьшается, а элиминации, наоборот, увеличивается. Налицо определенная зависимость описанного феномена от вида лактобацилл /Э.Г. Таллмейстер и др., 1977/.

Накапливаются первые данные, свидетельствующие о воздействии лактобацилл на иммунную систему. Как выяснилось, у интактных крыс, содержащих в составе нормальной микрофлоры лактобациллы, развивается гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ) к растворимому препарату из дезинтегрированной взвеси лактобацилл*. Специфичность ГЗТ к лактобациллам, тестированной по кожной пробе, подтверждена моноклеарным характером инфильтрата в коже, усилением этой реакции у специфически сенсибилизированных животных и ее отсутствием у безмикробных крыс. Следует подчеркнуть, что интенсивность клеточного ответа зависела от вида лактобацилл /Е.М. Горская и др., 1981/.

Выделяемые при ГЗТ лимфокины, усиление макрофагальной активности, цитотоксический эффект и т.д. не только имеют специфическую направленность, но и дают также неспецифический защитный эффект. Поэтому, вероятно, индуцированная лактобациллами ГЗТ может оказывать влияние на резистентность к инфекциям, что является еще одной, ранее неизвестной стороной механизма защитного действия указанных микробов.

Таким образом, рассмотренные биологические свойства лактобацилл не одинаковы у всех видов. Более того, они могут быть неодинаковыми и у отдельных штаммов одного и того же вида.

Немаловажное значение в обеспечении защитной роли лактобацилл имеют также их чувствительность к антагонистическому действию других микробов; к пищеварительным сокам; к некоторым ферментам макроорганизма, в частности, лизоциму; их адгезивность. Ведь перечисленные свойства во многом определяют колонизирующую способность лактобацилл, а следовательно, их

* Исследования проведены совместно с сотрудниками Института эпидемиологии и микробиологии им. Гамалеи АМН СССР.

место в микрофлоре стенки, образующей экологический барьер.

Как выяснилось, лактобациллы из фекалий *in vitro* не чувствительны к кишечным палочкам. Зато доказана определенная чувствительность палочек Дедерлейна к антагонистическому действию и микро-, и стафило-, и стрептококков влагалищного происхождения, выявлены особенности в резистентности палочек Дедерлейна к перечисленным коккам. К примеру, *L.acidophilus* менее устойчив к ингибиторному действию кокков, чем *L.casei*, *L.plantarum* и гетероферментативные лактобациллы /А.А. Ленцнер, 1973/.

Установлены внутривидовые различия в чувствительности лактобацилл к желудочному и дуоденальному сокам человека. Хотя для опытов забирали пищеварительные соки от людей, у которых нарушений их секреции не наблюдалось, тем не менее в антимикробном действии и желудочных и дуоденальных соков имелись индивидуальные особенности.

Лизоцимустойчивыми оказались практически все штаммы лактобацилл, более часто встречающиеся в микрофлоре человека (*L.acidophilus*, *L.salivarius*, *L.casei*, *L.fermentum*, *L.brevis*, *L.buchneri*). А между тем к лизоцимчувствительным, наоборот, относилось подавляющее большинство штаммов видов, реже представленных в микрофлоре человека. Следует особо подчеркнуть, что в культурах лактобацилл чувствительность отдельных особей к лизоциму отнюдь не одинакова. Из культур некоторых лизоцимчувствительных штаммов *L.plantarum* удалось получить субкультуры, хорошо растущие даже при 100 мг/мл лизоцима. Следовательно, лизоцим можно рассматривать в качестве одного из селективных факторов, участвующих в формировании лактофлоры человека /Lenzner et al., 1979/.

Результаты первых обстоятельных исследований адгезивных свойств лактобацилл микрофлоры человека, проведенных на модели эритроцитов человека *in vitro* свидетельствуют, что штаммы из пищеварительного тракта обладают более высокой адгезивностью по сравнению с таковыми из кисломолочных продуктов и коллекционными. Высокоадгезивные штаммы были обнаружены только у *L.salivarius*, *L.casei* и *L.fermentum* штаммы же *L.acidophilus*, *L.plantarum* и *L.brevis* оказались средне- или низкоадгезивными /Brilis et al., 1981/. У лактобацилл, наиболее часто встречающихся в микрофлоре пищеварительного тракта, установлена выраженная взаимосвязь между адгезивностью и антагонистической активностью, а у *L.fermentum* и с лизоцимной активностью.

Таким образом доказано, что для свойств лактобацилл, во многом определяющих их колонизирующую способность, характерны внутри- и межвидовые различия. Изучение указанных различий должно открыть путь к дифференциации индигенных, резидентных лактобацилл от пассажных.

В формировании микрофлоры стенки немаловажное значение имеет еще тропизм микробов, в частности лактобацилл, к определенным клеткам макроорганизма. Некоторое значение все же имеет и последовательность попадания микробов в организм. Наиболее четко сказанное прослеживается в ходе экспериментов на безмикробных животных.

Так, при введении мышам-гнотобионтам лактобацилл и кишечных палочек в желудке, а также в содержимом и стенке тонкой кишки первые количественно значительно превалировали над вторыми^{*.} В стенке проксимальной части тонкой кишки кишечные палочки обнаруживались лишь у половины подопытных животных. Между тем, в содержимом и стенке толстой кишки количества и встречаемость указанных микробов оказались по существу одинаковыми /М.Э. Микельсаар и др., 1979/. У крыс-гнотобионтов с монофлорой кишечника, состоящей из *Bacillus subtilis*, лактобациллы приживлялись в дистальной части тонкой кишки^{**.} Они могли снижать количество *B. subtilis* в содержимом дистальной части тонкой кишки, но не вытеснять его из стенки кишечника /А.А. Ленцнер и др., 1980/. Следует отметить, что взятые в опыт штаммы лактобацилл *in vitro* обладали хорошо выраженной антагонистической активностью к таковым *Escherichia coli* и *B. subtilis*.

Итак, защитная роль лактобацилл в организме обеспечивается через различные механизмы, отнюдь не одинаковые у отдельных видов. Интимные стороны этих механизмов вскрыты еще далеко не полностью. Весьма перспективными представляются дальнейшие исследования по воздействию лактобацилл на иммунную систему. В этом плане, в частности, необходимо изучить роль пептидогликана и тейхоевых кислот, изолированных из различных лактобацилл. Ведь высокая биологическая активность названных веществ, полученных из ряда других микробов, хорошо известна.

* Исследования проведены совместно с сотрудниками Латвийского государственного университета.

** Исследования проведены совместно с сотрудниками Института эпидемиологии и микробиологии им. Гамалеи АМН СССР.

Результаты, достигнутые в ходе исследований по таксономии лактобацилл и свойствам названных микробов, определяющим их защитную роль в организме, составляют необходимую основу для всестороннего изучения лактофлоры человека, для научно обоснованного подбора штаммов лактобацилл, включаемых в эубиотики.

Доказана видовая неоднородность лактофлоры пищеварительного тракта и влагалища человека, показана стойкость ее индивидуальных особенностей. Последние сохраняются даже при наличии микробного обмена в условиях длительной биологической изоляции людей*. Указанное явление объяснимо входением лактобацилл в микрофлору-стенки, играющей важную роль в микроэкологии животного организма. Именно поэтому большое внимание должно уделяться изучению лактофлоры стенки - выяснению механизмов ее формирования и обеспечения стабильности, возможностям ее целенаправленного изменения.

Врачи все чаще обращаются к биологической санации организма эубиотиками - препаратами из живых культур представителей нормальной микрофлоры человека, в том числе лактобацилл. Весьма перспективно их использование в профилактике и коррекции дисбиозов, развивающихся в экстремальных условиях. В производстве лактобактерина в Советском Союзе уже с 1969 года используют штаммы лактобацилл (*L. plantarum* 8R-A3 и *L. fermentum* 90T-S4), предложенные А.А. Ленцнером /Ленцнер, 1973/. Цель дальнейшего научного поиска - повышение эффективности эубиотиков, содержащих лактобациллы. Для решения этой задачи подбираются новые штаммы лактобацилл из доминирующих в микрофлоре человека видов и вариантов по целому комплексу биологических свойств: антимикробное действие; чувствительность к пищеварительным сокам, лизоциму и широкому спектру антибиотиков; адгезивность и др.

Таким образом, исследования в области биологии лактобацилл микрофлоры человека начинают приносить все большую пользу для профилактической, клинической и авиакосмической медицины.

* Исследования лактофлоры людей в условиях биологической изоляции проведены совместно с сотрудниками Института медико-биологических проблем МЗ СССР.

Литература

1. Brilis, V.I., Brilene, T.A., Lenzner, H.P., Lenzner, A. A. Adhäsionsfähigkeit der Laktobazillen aus dem Verdauungstrakt des Menschen. - 3. Symposium "Gastrointestinale Mikroflora des Menschen". Greifswald - DDR, 1981 (в печати).
2. Горская Е.М., Чахава О.В., Шустрова Н.М., Прохоров В.Я., Ленцнер А.А. Естественная клеточная реактивность к лактобациллам у интактных животных. - Ж. микробиол., 1981, № 5, с. 62-65.
3. Горшкова В.И., Ленцнер А.А., Лизько Н.Н., Меркова Т.И. Электрофоретическая характеристика изоферментов лактатдегидрогеназы у лактобацилл и определение их активности. - Прикл. биохим. и микробиол., 1975, № 1, с. 49-51.
4. Ленцнер А.А. Некоторые результаты исследования лактобацилл микрофлоры человека, полученные на кафедре микробиологии Тартуского государственного университета. - Уч. зап./Тартуский гос. ун-т, вып. 191. Тарту, 1966, с. 51-75.
5. Ленцнер А.А. Лактобациллы микрофлоры человека. - Автореф. дисс. докт. Тарту, 1973.
6. Ленцнер А.А., Илометс Т.Я., Гольянова Л.А. Исследование лактобацилл влагалища методом хроматографии на бумаге. - Уч. зап./Тартуский гос. ун-т, вып. 214. Тарту, 1968, с. 174-187.
7. Ленцнер А.А., Ленцнер Х.П., Тоом М.А. Расщепление D-тагатозы лактобациллами микрофлоры человека. - Уч. зап./Тартуский гос. ун-т, вып. 215. Тарту, 1968, с. 250-254.
8. Ленцнер А.А., Тоом М.А., Воронина М.Н., Микельсаар М.Э. Определение видовой принадлежности лактобацилл по физиологическим свойствам и биохимической активности. - Прикл. биохим. и микробиол., 1968, № 1, с. 76-81.
9. Ленцнер А.А., Шилов В.М., Лизько Н.Н., Микельсаар М.Э. Исследование видового состава лактобацилл кишечника в условиях длительного пребывания человека в замкнутом пространстве. - Космическая биол., 1973, № 3, с. 76-80.

10. Lenzner, A.A., Lenzner, H.P. The production of lysozyme in the taxonomy of lactobacilli. - Abstr. 11th Conference on the taxonomy of bacteria. Brno-Czechoslovakia, 1974, p. 12.
11. Ленцнер А.А., Ленцнер Х.П., Тоом М.А. О способности лактобацилл микрофлоры человека продуцировать лизоцим. - Ж. микробиол., 1975, № 8, с. 77-81.
12. Ленцнер А.А., Микельсаар М.Э., Тюри М.Э., Ленцнер Х.П., Чахава О.В., Шустрова Н.М. Взаимоотношения лактобацилл с сенной палочкой и холерными вибрионами в кишечнике крыс-гнотобионтов. - Тезисы докл. конф. "Медицинский факультет - здравоохранению". Тарту, 1980, с. 31-33.
13. Ленцнер А.А., Тюри М.Э., Ленцнер Х.П., Микельсаар М.Э., Шилов В.М., Лизько Н.Н. Чувствительность к антибиотикам как дополнительный признак при уточнении видовой принадлежности лактобацилл. - Прикл. биохим. и микробиол., 1980, № 5, с. 724-728.
14. Lenzner, A.A., Lenzner, H.P., Mikelsaar, M.E., Türi, M.E., Toom, M.A., Väljaots, M.E., Schilov, V.M., Lisko, N.N., Legenkov, V.I., Reznikov, I.M. Quantitative Zusammensetzung der Laktoflora des Verdauungstrakts vor und nach Raumflügen Verschiedener Dauer. - 3. Symposium "Gastrointestinale Mikroflora des Menschen". Greifswald - DDR, 1981 (в печати).
15. Ленцнер А.А., Ленцнер Х.П., Микельсаар М.Э., Шилов В.М., Лизько Н.Н., Сырых Г.Д., Легеньков В.И. Исследование лактофлоры пищеварительного тракта экипажей "Союз-13" и "Салют-4". - Космическая биол., 1981, № 4, с. 39-43.
16. Ленцнер А.А., Тюри М.Э., Ленцнер Х.П., Микельсаар М.Э., Шилов В.М., Лизько Н.Н., Сырых Г.Д. Исследование чувствительности к антибиотикам лактобацилл из пищеварительного тракта экипажей "Союз-13" и "Салют-4". - Космическая биол., 1981, № 4, с. 36-39.
17. Lenzner, H.P., Lenzner, A.A. Lysozymbildung und Lysozymempfindlichkeit beim Menschen vorkommenden Laktobazillen. - 2. Symposium "Gastrointestinale Mikroflora des Menschen". Greifswald - DDR, 1979 (в печати).

18. Микельсаар М.Э., Түри М.Э., Таллмейстер Э.Т., Ленцнер А.А., Вытрищак Л.Н., Лавринович Д.Я., Султанова Г.Т. Количественные соотношения лактобацилл и кишечных палочек в микрофлоре желудочно-кишечного тракта у мышей-гнотобионтов. - Матер. республ. научн. конф. "Вопросы эпидемиологии и гигиены в Литовской ССР. Кишечные и вирусные инфекции и инвазии". Вильнюс, 1979; с. 172-174.
19. Mikelsaar, M.E., Lenzner, A.A. Die Laktoflora der Schleimhaut des Gastrointestinaltraktes. - 2. Symposium "Gastrointestinale Mikroflora des Menschen". Greifswald - DDR, 1979 (в печати).
20. Таллмейстер Э.Т., Ленцнер Х.П., Ленцнер А.А. Влияние продуктов обмена лактобактерий на передачу R-плазмид у энтеробактерий in vitro. - Ж. микробиол., 1977, № 8, с. 69-73.

BIOLOGY OF LACTOBACILLI OF HUMAN MICROFLORA

A.A. Lenzner, H.P. Lenzner, M.E. Mikelsaar

S u m m a r y

Studies of lactobacilli of human microflora were started at Tartu State University in 1962 by the Department of Microbiology and the Laboratory of the Ecology of Microbes at the Institute of General and Molecular Pathology. This paper is to generalize the results obtained and outline major directions for further study - the taxonomy of lactobacilli and the properties of lactobacilli providing for their defence function in the organism.

Summing up the work done in the taxonomy of lactobacilli we should mention the elaboration of a new identification scheme based on probability calculations of the results of fifteen physiological and biochemical tests; the determination of the most common biovariants of lactobacilli in the human organism; the development of new precise tests for the determination of species of lactobacilli based on vancomycin and ristomycin sensitivity, D-tagatose fermentation and lysozyme production; the dis-

covery in the vaginal discharge a lactosenegative homo-fermentative lactobacillus of Subgroup A capable of melizitolose fermentation.

The work on the defense properties of lactobacilli has resulted in the elucidation of the variety of mechanisms by which different species of lactobacilli fulfil their defense function in the organism. The factors include the antimicrobial properties of lactobacilli, their role in glycogenolysis; the influence of metabolic products on the transfer and elimination of T-plasmids; the experimental evidence of the effect of lactobacilli on the immunity system; their sensitivity to the adverse influence of other microbes, digestive juices and lysozyme; their adherence properties; their colonization ability in gnotobiotic organisms.

The studies of the biology of lactobacilli reveal that human lactoflora may occur in a variety of composition, but the composition of the lactoflora in an individual is considerably stable. The latter presents little alteration even after a long-term biological isolation of the individual. This can be explained, to some extent, by the close connection between the lactobacilli and the mucosa. Some strains of lactobacilli characteristic of healthy people were identified and used in producing lactobacterinum siccum.

The authors emphasize the following lines of further study; the development of rapid tests for immediate and easy identification of the most common lactobacilli of human microflora; the elucidation of the role played by lactobacilli in the immunity system; the gaining of a deeper insight into the processes by which mucosal lactoflora is formed and kept stable in an individual, and finding ways of altering mucosal lactoflora as occasion requires.

ЗНАЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ
КРОВИ В ПАТОЛОГИИ

Р.Ю. Лоога

Кафедра патологической физиологии

По известному уравнению Пуазейля $q = \frac{\pi \Delta P r^4}{8 \eta l}$, объемная скорость кровотока (q) зависит от градиента кровяного давления (ΔP), радиуса (r) и длины (l) данного участка кровеносного сосуда и от вязкости самой крови (η). Если значение первых трех факторов ($\Delta P, r, l$) для кровотока в течение более полутора веков подвергалось основательному изучению, то роль вязкости крови оставалась долго вне поля зрения. Считалось, что η в норме мало изменяется, и лишь некоторые тяжелые болезни крови могут оказать более существенное влияние на нее. Это мнение за последние 20-30 лет коренным образом изменилось в связи с интенсивным развитием теории гемореологии и соответствующей методологии. Было установлено, что вязкость крови в разных периферических сосудах может подвергаться определенным изменениям уже в физиологических условиях, а при многих болезнях, в том числе и при атеросклерозе, ишемической болезни сердца, сахарной болезни, опухолевой болезни и др., она может в несколько сот и даже тысяч раз превышать соответствующие величины нормы. В медицине наступила эра систематического изучения изменений реологических свойств крови и влияния их последствий на кровообращение, в частности на микроциркуляцию.

Начиная с 1970 года к этой работе приступил и небольшой коллектив кафедры патологической физиологии ТГУ (Р. Лоога, М. Куль, Л. Лоога, К. Паю). В 1974 г. в официальный план научной работы ТГУ впервые была включена тема по рассматриваемой проблематике: "Нарушения микроциркуляции в связи с гемореологическими особенностями крови". Эпизодически в данной работе участвовали и некоторые представители научных лабораторий ТГУ (А. Калликорм, А. Вельди, П. Россаар, Р. Массо, М. Яйгма). В 1975 г., по инициативе Р. Лоога, находяще-

гося в научной командировке в США, была проведена работа по данной тематике совместно с учеными Колорадского университета. В настоящее время вопросы гемореологии и микроциркуляции являются плановым объектом изучения отделения физиологии и патологии кровообращения Института общей и молекулярной патологии ТГУ.

В начальном периоде работы много внимания уделялось выработке методики и аппаратуры, необходимых при исследованиях реологических свойств крови и микроциркуляции. С помощью экспериментальных мастерских ТГУ (зав. А. Ягосильд) были сконструированы ротационный вискозиметр с большим диапазоном выбора скоростей сдвига, турбидиметр для регистрации агрегации тромбоцитов, аппарат для определения электрофоретической подвижности эритроцитов, аппарат для определения вязкости искусственного тромба /5/ и др. Были внедрены методики биомикроскопии (с телевизионной передачей), водородного клиренса для определения объемного кровотока в тканях, полярографии для определения P_{O_2} тканей, фазоконтрастной микроскопии для подсчета тромбоцитов, определения агрегации эритроцитов (*in vitro* и *in vivo*) и др.

Проведенные работы носили экспериментальный характер. В качестве подопытных животных использовались собаки, кролики, крысы, мыши, лягушки и головастики. Изучались характер и механизмы изменений реологических свойств крови и их последствия на микроциркуляцию, морфологию тканей и развитие организма при действии этилового алкоголя, эндотоксина, протеолитического препарата "Террилитина" и тромбина. В настоящее время продолжают исследования по эффекту экспериментального апидоза.

В результате исследований выяснилось, что под воздействием этилового алкоголя основной показатель реологических свойств крови — вязкость крови — существенно повышается, в особенности при низких величинах скорости сдвига. Такой эффект наблюдался уже через 1 час после внутрижелудочного введения алкоголя, достигая своего максимума через 4 часа. Однако еще через 24 часа нормальная вязкость крови не была восстановлена (Р.Ю. Лсого, К.Л. Пау, 1980). Хотя в составе сыворотки крови в результате действия этилового алкоголя и наблюдались определенные сдвиги фракций белков, они не оказали существенного влияния на вязкость плазмы крови. Поэтому можно предположить, что описанный эффект этилового алкоголя на вязкость цельной крови связан в основном с изменениями

форменных элементов крови. Существенным при этом оказались увеличение гематокрита и усиление внутрисосудистой агрегации эритроцитов. При искусственной нормализации гематокрита в пробирке после действия этилового алкоголя повышение вязкости крови было значительно менее выражено. На усиление внутрисосудистой агрегации эритроцитов указывали увеличение предела текучести крови и понижение электрофоретической подвижности эритроцитов. Оно подтвердилось и специальными анализами агрегационного состояния эритроцитов и прямыми наблюдениями кровотока в микрососудах путем биомикроскопии. Далее было установлено увеличение и внутренней вязкости эритроцитов и свертываемости крови, которые также могут иметь значение в механизмах повышения вязкости крови. Агрегационные способности тромбоцитов под действием этилового алкоголя падают (К.Л. Пау, 1980).

Описанные изменения реологических свойств вызывают значительные расстройства микроциркуляции. Это установлено при помощи биомикроскопии в микрососудах конъюнктивы, головного мозга и кожи. При помощи полярографической методики установлены резкое замедление кровотока и падение напряжения кислорода в тканях головного мозга и миокарда. Доказано, что под действием этилового алкоголя возникает констрикция легочных сосудов, которая в большей мере обусловлена сопровождающей гипоксией (Doeckel, R., Weir, E. et al., 1978). Хроническая гипоксия, вызванная хроническим действием этилового алкоголя, приводила к существенным морфологическим повреждениям тканей миокарда, сосудов, печени, почек и головного мозга животных. Наблюдались серьезные нарушения эмбрионального и постнатального развития, выявились расстройства условной и безусловной регуляции (Р.Ю. Доога, М.М. Куль, П.О. Роосар, 1977).

Следует подчеркнуть, что изменения реологических свойств крови при действии этилового алкоголя, их последствия на микроциркуляцию и морфологический статус организма впервые подвергались систематическому изучению в вышеприведенных работах.

Большое практическое значение имеют и наши работы по изучению действия эндотоксина на реологические свойства крови, так как с таким действием имеет дело при большинстве инфекционных заболеваний. Установлено, что эндотоксин вызывает понижение вязкости крови, которое обусловлено изменениями ряда реологических факторов крови. Наблюдались усиление вну-

трисосудистой агрегации эритроцитов и явления рассеянного внутрисосудистого тромбообразования. Образовавшиеся сгустки крови задерживались в микроциркуляторном ложе. Падало число лейко- и тромбоцитов, величина гематокрита, содержание фибриногена и возрастало РОЭ, время свертывания крови и тромбообразования. Некоторые авторы рекомендуют применить для лечения тромбозов новый фибринолитический препарат "Террилитин". Мы попытались использовать данный препарат для экспериментального лечения состояния диссеминированной интраваскулярной коагуляции, возникшей под действием эндотоксина. Лечебный эффект в виде растворения отложенного фибрина в микрососудах был незначительным. В то же время мы заметили, что сам "Террилитин" при внутрисосудистом введении усиливает процессы свертывания крови и может вызывать состояние диссеминированной внутрисосудистой коагуляции. Наблюдалось резкое падение вязкости крови, числа лейко- и тромбоцитов, содержания фибриногена и увеличение РОЭ и времени свертываемости. В микрососудах внутренних органов были установлены явления микротромбозов, микронекрозов, микрогеморрагий, гиперемии и отечности. На основании полученных данных мы не рекомендуем применять "Террилитин" путем внутрисосудистого введения.

Так как явления диссеминированной внутрисосудистой коагуляции встречаются при многих болезнях и патологических состояниях, мы решили изучить ее влияние на характер и механизмы изменений реологических свойств крови. Диссеминированная внутрисосудистая коагуляция вызывалась внутрисосудистым введением тромбина. Установлено, что вначале вязкость крови в течение нескольких минут увеличивается, а затем на продолжительное время резко падает. Такое явление в I-й фазе реакции объясняется усилением процессов внутрисосудистой агрегации эритроцитов и свертываемости крови, во 2-й фазе — ослаблением внутрисосудистой агрегации эритроцитов и свертываемости крови, падением гематокрита и содержания фибриногена (Р.Ю. Лоога, М.М. Куль, Л.К. Лоога, 1980).

Все вышеприведенные экспериментальные данные указывают на то большое значение, которое имеют изменения реологических свойств крови и микроциркуляции в механизмах возникновения и развития различных болезней и патологических состояний. Это, очевидно, требует в дальнейшем более целеустремленного применения в клинической практике соответствующей методологии и теории.

Литература

1. Лоога Р.Ю., Куль М.М., Роосаар П.О. Влияние хронической интоксикации этиловым алкоголем на потомство у крыс. - В кн.: 5. *Ceskoslovenske Patofyziologicke Dni, Bratislava*, 1977, 107-108.
2. Лоога Р.Ю., Куль М.М., Роосаар П.О., Массо Р.А. О морфологических изменениях миокарда при экспериментальной хронической интоксикации алкоголем. - Уч. зап./Тартуский гос. ун-т, вып. 428. Тарту, 1977, с.83-90.
3. Лоога Р.Ю., Вельди А.Т., Яйгма М.А. Изменения местного кровотока и напряжения кислорода в головном мозге кроликов при действии этилового алкоголя. - Патол. физиол., 1978, 5, с. 70-71.
4. Лоога Р.Ю., Куль М.М., Лоога Л.К. О действии террилитина при расстройствах микроциркуляции. - Здравоохр. Сов. Эстонии, 1978, № 21, 3, с. 281.
5. Лоога Р.Ю., Паю К.Л. О влиянии скорости кровотока на процесс свертывания крови. - Проблемы гематологии и переливания крови, 1980, 25, 3, с. 30-33.
6. Лоога Р.Ю., Паю К.Л. Об изменениях вязкости крови при остром действии этилового алкоголя. - Библиогр. указатель ВИНТИ, Указатель депон. рукописи, 1980, № 6, библиогр. оп. № 55.
7. Лоога Р.Ю., Куль М.М., Лоога Л.К. Изменения вязкости крови при диссеминированной интраваскулярной коагуляции. - В сб.: Медицинский факультет - здравоохранению. Тарту: изд-во ТТУ, 1980, с. 102-104.
8. Лоога Р.Ю., Яйгма М.А. Изменения микроциркуляции миокарда при острой интоксикации этиловым алкоголем. - В сб.: Медицинский факультет - здравоохранению. Тарту: изд-во ТТУ, 1980, с. 106-108.
9. Лоога Р.Ю., Куль М.М., Лоога Л.К. О токсическом действии фибринолитического препарата "террилитин". - В сб.: Медицинский факультет - здравоохранению. Тарту: изд-во ТТУ, 1980, с. 216-217.
10. Паю К.Л. Изменения реологических свойств крови при острой интоксикации этиловым спиртом. - Тезисы совещания по актуальным проблемам нейропсихофармакологии. Тарту, 1980, с. 144-145.

11. Doekel, R.C., Weir, E.K., Looga, R., Grover, R.F., Reeves, J.T. Potentiation of hypoxic pulmonary vasoconstriction by ethyl alcohol in dogs. - J. Appl. Physiol., 1978, 44, 1, 76-80.

THE SIGNIFICANCE OF BLOOD RHEOLOGY IN THE
PATHOGENESIS OF DISEASES

R.Looga

S u m m a r y .

Since 1970 the Department of Pathologic Physiology of Tartu State University has been engaged in experimental investigation of blood rheologic qualities in diseases and pathological states, called forth by ethyl alcohol (EA), endotoxin (ET), proteolytic substance "Terrilitin" (Te) and thrombin (Th). EA proves to induce a rise in blood viscosity caused by an increase in hematocrit, in intravascular erythrocyte aggregation, and in red cell internal viscosity. These changes lead to considerable disturbances in the microcirculation of various organs. The blood flow and oxygen supply to the brain, heart and lungs diminish. Chronic hypoxia, induced by chronic intoxication with EA, brings forth severe morphological changes in the heart, lungs, liver and kidneys. The embryonal and postnatal development of experimental animals proves to be considerably retarded.

Two separate injections of a sublethal dose of ET into a rabbit, spaced 24 hours apart, result in intense intravascular aggregation of blood cells and disseminated intravascular coagulation of blood (DIC). The viscosity of the circulating blood falls. Attempts to treat DIC with Te fail. On the contrary, Te seems to contribute to the development of DIC. Therefore Te cannot be recommended for the treatment of thrombosis by the intravascular route.

The effect of DIC on the rheologic qualities of blood was investigated by intravenous infusion of Th. In the beginning there was a brief period of increase, followed by a longlasting period of decrease in blood viscosity. The latter was caused by a fall in hematocrit, intravascular aggregation of erythrocytes and blood fibrinages.

**АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЦИТОГЕНЕТИКИ ЧЕЛОВЕКА:
ХРОМОСОМНЫЙ ПОЛИМОРФИЗМ**

А.-В.Н. Микельсаар

Институт общей и молекулярной патологии

С помощью разных методов окраски показано, что в пределах одной и той же популяции практически все хромосомы встречаются в виде разных наследственных вариантов длины и окраски, вызывая явление хромосомного полиморфизма. При со-
существовании экспериментальных вариантов у данного человека обнаруживается явное различие между гомологичными хромосомами или т.н. гетероморфизм гомологов. Первые данные о наличии полиморфизма некоторых хромосом дала уже рутинная окраска, но только методы дифференциального окрашивания открыли весь объем, распространение и разнообразие этого явления. Они показывают, что хромосомный полиморфизм обусловлен прежде всего вариабельностью размеров и окрашиваемости гетерохроматических районов в хромосомах. Гетерохроматические районы выявляются в хромосомах с помощью метода С-окраски. Выявленные методом С-окраски районы гетерохроматина варьируют во всех хромосомах, хотя чаще всего в хромосомах I, 9, 16, 13-15, 21-22 и Y (С-полиморфизм). Полиморфные С-сегменты содержат большие количества разных фракций сателлитных ДНК, которые могут быть весьма уникальными в индивидуальных хромосомах. Окрашивание с помощью акрихина или его дериватов (Q-окраска) выявляет в хромосомах районы, имеющие флуоресценцию, варьирующую от почти полного отсутствия до яркой интенсивности (Q-полиморфизм). Эти районы также локализируются в гетерохроматических сегментах хромосом, но не всегда являются С-положительными. Ядрышкоорганизующие районы (ЯОР) во вторичных перетяжках коротких плеч акроцентрических хромосом находятся в тесном контакте с Q- и С-сегментами, содержат гены для 18 и 28 S РНК и красятся специфически по методам серебрения. Степень окрашиваемости серебром ЯОР является характерным признаком для хромосом: каждый индивид имеет свой характерный рисунок и модальное число окрашенных серебром ЯОР. (Ag-полиморфизм).

Изучение хромосомного полиморфизма проводится в трех основных направлениях: 1) исследования разных популяций для установления частот и типов хромосомных вариантов; 2) изучение закономерностей наследования вариантов и 3) изучение связи между хромосомным полиморфизмом и фенотипическими признаками человека. Во всех этих направлениях успешно работают уже несколько лет сотрудники лаборатории генетики и молекулярной цитологии НИИ общей и молекулярной патологии Тартуского госуниверситета.

Полиморфизм С-сегментов. Были исследованы хромосомы у 150 нормальных женщин эстонской национальности в возрасте с 18 до 78 лет: определены абсолютные и относительные размеры С-сегментов в хромосомах I, 9 и 16, наличие гетероморфизма гомологов и частоты инверсий. Полученные результаты показывают, что размеры С-сегментов в хромосомах эстонцев практически идентичны с таковыми, полученными другими авторами для латышей, русских и чехов. У 116 нормальных женщин проведено специальное исследование, чтобы выяснить, какую роль играют варианты С-сегментов в вариабельности роста тела индивида. Исходя из величины С-сегментов хромосом I, 9 и 16 в отношении размеров короткого плеча хромосомы 16 они разделены на 5 классов в соответствии с методикой Патила и Лабса. По каждому исследованному сегменту индивидуумы идентифицированы как гомо- и гетерозиготы на основании совпадения или несовпадения классов С-сегментов в гомологичных хромосомах и изучена связь между гомо- и гетерозиготностью и ростом тела индивида. Для хромосом I и 16 четких достоверных различий в росте тела гомо- и гетерозигота пока обнаружить не удалось. Однако для хромосомы 9 такие различия обнаружены: гетерозиготы "2/3" оказались достоверно ($p < 0.025$) выше ростом (166.0 ± 0.76 , $n = 51$) гомозигот "2/2" и "3/3" (163.8 ± 0.52 , $n = 65$). Это первые данные, которые говорят о возможной связи между С-полиморфизмом и ростом тела человека. Дальнейшие исследования в этой области, несомненно, выявят еще много интересного.

Недавно Аткин и его сотрудники, работающие в Англии, высказали гипотезу, что хромосомные варианты, в частности варианты С-сегмента в хромосоме I, могут иметь значение как факторы риска в этиологии злокачественных опухолей (рака грудных желез или яичников). Мы решили проверить эту гипотезу и провели исследование С- и Q-полиморфизма у 37 женщин, страдающих раком яичников или грудных желез (Kivi, S., Mikel-

саар, А.-В., 1980). Наше исследование не обнаружило существенных различий в типах и частотах Q- и C-вариантом хромосом, в том числе хромосомы I, между пациентками и здоровыми женщинами того же возраста, что противоречит гипотезе Аткина и сотрудников. Однако учитывая теоретическую и практическую важность изучения роли генетических факторов в этиологии злокачественных опухолей, мы считаем нужным продолжить исследования хромосомного полиморфизма при разных формах опухолей.

Полиморфизм Q-сегментов. С целью выяснения частоты и типа флуоресцентных вариантов у 570 взрослых индивидов эстонской национальности (201 мужчина и 369 женщин) хромосомы исследовались с помощью отечественного флуорохрома пропил-акрихиниприта. Установлены частоты яркосветящихся вариантов для 12 аутомомных сегментов (Mikelsaar, A.-V. et al., 1979). (3pII II, 4pII II, 13pII, 13pI3, 14pII, 14pI3, 15pII, 15pI3, 21pII, 21pI3, 22pII и 22pI3) и Y-хромосомы. Сравнительное исследование флуоресцентного полиморфизма в норме и патологии показало, что ни у детей с синдромом Дауна, ни с олигофренией неизвестной этиологии нет характерных изменений в частоте и типах флуоресцентных вариантов, включая инверсию яркосветящегося сегмента в хромосоме 3 (Mikelsaar, A.-V., Schwarzscher, H., 1978).

Для выявления закономерностей наследования флуоресцентных вариантов нами проведено исследование хромосом у 102 здоровых последовательно родившихся доношенных неродственных новорожденных (51 девочка, 51 мальчик) и их родителей (А.-В. Микельсаар, 1979). Эти семьи взяты нами под наблюдение из Тартуского родильного дома в начале 1975 года. Для всех изученных 12 полиморфных аутомомных сегментов определена степень интенсивности флуоресценции как яркая (+) или неяркая (-). По каждому исследованному сегменту индивидуумов идентифицировали как гомозиготов ("++" или "--") и гетерозиготов ("+-"). Для анализа наследования флуоресцентных вариантов обследованные семьи были разделены по подгруппам в соответствии с типами брака, которые для каждого сегмента могут быть следующими: "++ x ++", "++ x +-", "++ x --", "+- x ++", "+- x --", и "-- x --". Из этих типов только "++ x +-", "+- x +" и "+- x --" являются информативными для исследования наследования вариантов. Полученные результаты показывают, что наследование Q-вариантов некоторых сегментов, в частности 3pII II, 4pII II, 13pII, 14pI3, 15pI3, 15pII, 22pII,

не полностью соответствует законам Менделя, что может говорить либо о наличии отбора, направленного на признаки, определяемые полиморфными сегментами, либо о неслучайной сегрегации Q-вариантов. Эти исследования необходимо продолжить, так как подробные данные о закономерностях наследования вариантов могут пролить свет на возможные функции полиморфных сегментов. Весьма интересные данные получены нами при исследовании связи между флуоресцентным полиморфизмом и вариабельностью роста тела у нормальных взрослых женщин и мужчин эстонской национальности. Для этой цели нами исследованы хромосомы у 589 нормальных индивидов (180 мужчин и 409 женщин). Для каждого из 12 аутосомных сегментов изучена связь между его флуоресценцией и ростом тела индивида. У женщин четких достоверных связей между флуоресцентным полиморфизмом и ростом тела индивида пока обнаружить не удалось. Однако у мужчин такая связь обнаружена для сегментов 13p11, 21p11, 22p11 и 21p13. Наиболее сильная зависимость между ростом тела индивида и полиморфизмом флуоресценции обнаружена для сегмента 21p13. Гетерозиготные "+" мужчины оказались в среднем значительно ($p < 0.01$) выше ростом (177.9 ± 0.58 , $n = 104$), чем гомозиготные "--" (175.6 ± 0.64 , $n = 76$). Учитывая наши данные (см. выше) о том, что у женщин C-варианты хромосомы 9 имеют связь с ростом индивида, мы предполагаем, что вариабельность роста тела человека действительно имеет определенную связь с полиморфизмом некоторых хромосом. Мы пока не знаем, какими молекулярными механизмами определяется эта связь, установление их — дело будущих исследований. Обнаруженные корреляции имеют популяционный характер, они показывают, что индивиды, имеющие разные сочетания вариантов в гомологичных хромосомах, возможно по-разному реагируют на изменяющиеся условия жизни, т.е. имеют разную экочувствительность. Дальнейшие исследования в этом направлении следует считать весьма перспективными: они будут проводиться в нашей лаборатории в 1981-1985 годы.

Полиморфизм ядрышкоорганизующих районов (ЯОР) — Ag-полиморфизм

Сотрудники лаборатории генетики и молекулярной цитологии НИИОМП ТГУ участвовали и участвуют в решении многих вопросов, связанных с исследованием этого типа хромосомного полиморфизма. Часть из оригинальных данных в этой области получена совместно с сотрудниками Института гистологии и эмбриологии Венского университета. Впервые было получено до-

статочное большое количество данных, чтобы характеризовать частоту и типов Ag-вариантов в одной популяции (Mikelsaar, A.-V., Schmid, M. et al., 1977). Дальнейшее популяционное исследование Ag-вариантов в Эстонии позволило впервые обнаружить различия в частоте Ag-вариантов между двумя популяциями (Mikelsaar, A.-V., Ilus, T., 1979): обнаружено, что между эстонской и венско-ульмской популяциями существует реальное различие в частоте встречаемости Ag-положительных ЯОР на хромосоме 14.

Нами изучены закономерности наследования Ag-вариантов ЯОР и впервые показано (Mikelsaar, A.-V., Schwarzacher, H., et al., 1977), что окрашиваемость серебром ЯОР на акроцентрических хромосомах человека является наследственным признаком для хромосом. Во всех случаях, где передачу хромосом от родителей детям возможно было проследить благодаря наличию флуоресцентных вариантов, интенсивность Ag-окраски ЯОР на маркерных хромосомах была идентична у детей и их родителей. С нашими данными о наследуемости Ag - окрашиваемости ЯОР хорошо согласуются данные, полученные позднее другими авторами.

Проведенное нами (Mikelsaar, A.-V., Schwarzacher, 1978) сравнительное исследование окрашиваемости серебром ЯОР в лимфоцитах и культивируемых фибробластах кожи у одних и тех же субъектов показало, что если и существуют тканеспецифические различия, то они слишком малы, чтобы их можно было обнаружить с помощью использованных методов. Как в лимфоцитах, так и в фибробластах индивидуальные акроцентрики имеют характерную для индивида относительную интенсивность Ag-окраски. Только в первой метафазе мейоза Ag -положительный материал полностью удаляется с ЯОР (Schwarzacher, H. et al., 1978). Перспективным в этой области следует считать изучение связи между метаболической активностью тканей и активностью ЯОР в акроцентрических хромосомах.

В заключение хочется сказать, что при изучении хромосомного полиморфизма получено много интересных и важных данных, которые позволяют лучше понять структуру и функции хромосом человека. В этом немалые заслуги сотрудников лаборатории генетики и молекулярной цитологии НИИОМП ТГУ. Однако очень много еще предстоит сделать. Изучение связи между количественными признаками и хромосомным полиморфизмом только начинается. Требуются доказательства гипотезы о наличии отбора или неслучайной сегрегации флуоресцентных вариантов в мейо-

зе. Мы располагаем еще недостаточным количеством данных о популяционных различиях в частоте вариантов. Пока не решен вопрос и о роли хромосомных вариантов в патологии.

Литература

1. Mikelsaar, A.-V., Schmid, M., Krone, W., Schwarzacher, H. G., Schnedl, W. Frequency of Ag-stained nucleolus organizer regions in the acrocentric chromosomes of man. - Hum. Genet., 1977, 37, 73-77.
2. Mikelsaar, A.-V., Schwarzacher, H.G., Schnedl, W., Wagenbichler, P. Inheritance of Ag. stainability of nucleolus organizer regions. - Hum. Genet., 1977, 38, 183-188.
3. Mikelsaar, A.-V., Ilus, T., Kivi, S. Variant chromosome 3 (inv3) in normal newborns and their parents, and in children with mental retardation. - Hum.Genet., 1978, 41, 109-113.
4. Mikelsaar, A.-V., Parik, J., Heapost, L., Ilus, T., Käo-saar, M., Kivi, S. Karyotype polymorphisms, and some blood group antigens and erythrocyte enzymes in the Estonian adult population. - In: Genetics in Soviet Estonia, Tallinn, 1978, 39-53.
5. Mikelsaar, A.-V., Schwarzacher, H.G. Comparison of silver staining of nucleolus organizer regions in human lymphocytes and fibroblasts. - Hum. Genet., 1978, 42, 291-299.
6. Schwarzacher, H.G., Mikelsaar, A.-V., Schnedl, W. The nature of the Ag-staining of nucleolus organizer regions. Electro- and light microscopic studies on human cells in interphase, mitosis, and meiosis. - Cytogenet. Cell Genet., 1978, 20, 24-39.
7. Микельсаар А.-В.Н. Структурный полиморфизм хромосом человека. Автореф. докт. дисс. М., 1979.
8. Mikelsaar, A.-V., Ilus, T. Populational polymorphisms in silver staining of nucleolus organizer regions (NORs) in human acrocentric chromosomes. - Hum. Genet., 1979, 51, 281-285.
9. Kivi, S., Mikelsaar, A.-V. Q- and C-band polymorphisms in patients with ovarian or breast carcinoma. - Hum.Genet., 1980, 56, 111-114.

CHROMOSOME POLYMORPHISM - A TOPICAL SPHERE OF RESEARCH IN CYTOGENETICS OF MAN

A.-V.N. Mikelsaar

S u m m a r y

The basis of chromosome polymorphism is the variability of the length and staining properties of heterochromatic regions. These regions can be demonstrated as C-bands in each human chromosome. The most variable regions are in chromosomes 1, 9, 16, 13 - 15, 21 - 22 and Y (C-band polymorphism). The staining of chromosomes with quinacrine or quinacrine mustard shows the existence of fluorescent polymorphisms: some heterochromatic regions have variable fluorescence intensity (Q-band polymorphism). The nucleolus organizer regions are also localized inside the heterochromatic short arms of acrocentric chromosomes, and show variable stainability and length by silver methods (Ag-polymorphism).

The investigation of human chromosome polymorphisms is conducted in the three main directions: in population, inheritance and phenotype studies. The cytogenetists of the Institute of General and Molecular Pathology of Tartu State University are conducting intensive research in all these fields of human chromosome polymorphisms. This article presents some of the result of the work.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ВОПРОСАМ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

Л.Р. Поок

Кафедра патологической анатомии и судебной медицины

В последнее время наряду с классическим инфарктом миокарда все большее внимание уделяется микронекрозам сердца. Множественные микронекрозы или микроинфаркты сердца могут быть одной из причин значительного ухудшения функции сердца. Механизмы развития мелкоочаговых поражений сердца многообразны. Микроинфаркты сердца могут возникать вследствие расстройств кровообращения, а также вследствие нарушения нервных и гормональных регуляций, действующих на обменные процессы миокарда.

Путем параллельного электрокардиографического и гистологического исследования мы изучали влияние некоторых отделов центральной нервной системы на функциональное и морфологическое состояние миокарда в норме и в условиях экспериментальной патологии сердца (ортостатические и адреналиновые поражения сердца). Опыты были проведены на 550 кроликах (Л.Р. Поок, 1967; 1968). Результаты этих опытов показали, что повреждение разных отделов центральной нервной системы вызывает расстройства кровообращения сердца, получающие электрокардиографическое отражение и выявляющиеся при гистологическом исследовании сердца. Наряду с расстройствами кровообращения в сердце возникают дистрофические изменения и очаговые некрозы. При повреждении разных частей головного мозга наблюдаются однотипные электрокардиографические и морфологические изменения миокарда, однако степень выраженности поражений сердца зависит от локализации повреждения нервной системы.

Нами было обнаружено, что хроническое механическое раздражение обширной площади коры головного мозга ведет только к незначительным нарушениям трофики миокарда. При этом возникают главным образом функциональные изменения, сопровождающиеся сдвигами ЭКГ без структурных изменений в сердце. Непосредственное повреждение различных участков коры больших

полушарий вызвало более выраженные изменения в миокарде. Результаты наших опытов показали, что при повреждении коры в области задних лимбических полей возникают более заметные сдвиги ЭКГ и структурные изменения в сердце, чем при других локализациях повреждения. Наиболее тяжелые нейрогенно вызванные расстройства кровоснабжения сердца развиваются при повреждении гиппокампа.

Далее было выяснено, что разрушение разных структур лимбической системы головного мозга оказывает ухудшающее влияние на течение и исход экспериментальных некрозов миокарда. На фоне повреждения разных частей лимбической системы углублялись электрокардиографические признаки коронарной недостаточности и увеличивалось возникновение деструктивных изменений, вызываемых введением токсических доз адреналина или проведением ортостаза.

Заслуживает внимания наблюдавшееся нами тромбообразование в артериях миокарда кроликов при сочетании повреждения лимбической системы с ортостазом. Эти результаты показывают, что при сочетании нейрогенного воздействия на сердце с гемодинамическими расстройствами может возникать коронаротромбоз.

Путем электрокардиографического и гистологического исследования мы изучали влияние цианокобаламина и гексония, а также некоторых электролитов (хлористого калия, хлористого магния) на развитие экспериментальных мелкоочаговых некрозов миокарда (Л.Р. Покк, 1972; 1973). После многократных ортостазов, проведенных в течение 20 дней, у кроликов возникали стойкие изменения ЭКГ, указывающие на необратимые изменения миокарда, которые выражались в изменении амплитуды начальных зубцов желудочкового комплекса и зубца Т. При морфологическом исследовании в миокарде кроликов обнаруживались циркуляторные нарушения и очаги деструктивных и некротических изменений мышечных волокон. Деструктивные изменения располагались преимущественно в папиллярных мышцах и стенке левого желудочка. Площадь этих изменений составляла $4,1 \pm 0,62\%$ общей площади левого желудочка. Изменения ЭКГ у кроликов, у которых ортостаз сочетался с введением цианокобаламина, были весьма незначительными и сводились главным образом к изменениям вольтажа зубца Т без заметных сдвигов в конфигурации комплексов и зубцов даже после многократных ортостазов. Площадь деструктивных изменений у этих животных была меньше, составляя $2,8 \pm 0,29$. Кроме того у кроликов с введением циано-

кобаламина наблюдалось более быстрое заживление некротических очагов.

Введение гексония заметно уменьшало выраженность морфологических изменений сердца, возникающих у кроликов при ортостазе. У животных, которых подвешивали без предварительного введения препарата, очаги некроза и фиброза были значительно крупнее (наибольшие размеры очагов до 460 мк), чем у животных, которым перед ортостазом вводили гексоний (наибольшие размеры очагов до 170 мк).

В опытах с введением электролитов (хлористого калия и хлористого магния) было выяснено, что названные электролиты оказывают положительное влияние при ортостатических расстройствах кровообращения — выраженность сдвигов ЭКГ уменьшается и наблюдается более быстрая нормализация ЭКГ. При морфологическом исследовании наблюдался предупреждающий эффект при развитии экспериментальных некрозов миокарда под влиянием хлористого калия и хлористого магния. Нами также было обнаружено, что введение хлористого магния оказывает заметный предупреждающий эффект на развитие экспериментальных деструктивных изменений аорты (Рокк, Л., 1976).

Полученные электрокардиографические и морфологические данные дают нам основание считать исследуемые нами медикаменты перспективными в клинической кардиологической практике.

По мнению И.В. Давыдовского, патологоанатомические материалы должны не только систематизироваться архивно, но и выходить в широкую медицинскую прессу в виде обобщенных клинико-анатомических исследований. Нами проведен анализ атеросклероза и его наиболее важных осложнений на секционном материале прокуратуры г. Тарту за последние 40 лет (с 1941 по 1980 г.). Всего за этот период было проведено 17 355 вскрытий (исключая новорожденных).

На основе материала прокуратуры г. Тарту устанавливалось значительное повышение частоты атеросклеротических аневризм аорты, особенно брюшной аорты и ее разрывов. Особенно часто атеросклеротические аневризмы аорты стали встречаться в течение последних 15 лет (1966–1980 г.). Одновременно уменьшалось наличие сифилитических аневризм аорты. Анализ клинических данных показал, что вследствие очень изменчивой симптоматики аневризмы аорты первый лечащий врач зачастую ошибается при постановке диагноза. Вместе с тем аневризма брюшной аорты, безусловно, должна быть установлена уже до ее

разрыва, так как прогноз в этой стадии еще сравнительно хороший (Körge, K. et al., 1975).

Соотношение случаев тромбэмболических осложнений среди умерших мужчин и женщин в целом составляло 1,2:1. При этом следует указать, что у мужчин коронарный тромбоз и тромбоз аорты наблюдались заметно чаще, чем у женщин. Тромбэмболические осложнения всех остальных локализаций обнаруживались у мужчин и женщин с одинаковой частотой.

В литературе имеются противоречивые данные о влиянии сахарного диабета на развитие атеросклероза. Нами было выяснено, что у мужчин сахарный диабет не ускоряет развитие атеросклероза. У женщин, страдавших сахарным диабетом, в возрастной группе от 51 до 60 лет выраженность атеросклероза в изучаемых сосудах была больше, чем у женщин того же возраста без диабета. Следует указать, что разница в выраженности атеросклероза между этими группами наблюдалась только в возрасте от 51 до 60 и она значительно сглаживалась в следующие десятилетия жизни. Нам не удалось выявить существенных морфологических различий у умерших при сочетании инфаркта миокарда с диабетом по сравнению с умершими от инфаркта без сопутствующего диабета (Л.Р. Пожк, 1976).

Инфаркт миокарда (ИМ) встретился в 962 случаях, что составляет 5,5% от всех аутопсий. В течение исследуемого периода ИМ стал заметно чаще встречаться на секционном материале. Так, в период с 1941 по 1945 г. ИМ был отмечен только в 3 случаях, что составляет 0,23% всех вскрытий, а в период с 1976 до 1980 г. ИМ наблюдался в 297 случаях, что составляет 8,7% всех аутопсий. Особенно отчетливо это учащение выражено у женщин в последнем пятилетии.

Возрастной состав умерших от ИМ изменился в сторону увеличения веса пожилых людей. Морфологический анализ нашего материала указывает на определенные особенности ИМ в пожилом (свыше 60 лет) и старческом возрасте (свыше 75 лет). Частота тяжелых осложнений увеличивалась с возрастом больных. Из разнообразных осложнений, возникающих при ИМ, наиболее четкая корреляционная взаимосвязь с возрастом отмечена в отношении сердечной недостаточности, разрыва сердца, аневризмы сердца, желудочно-кишечных расстройств, тромбэмболических осложнений и нарушения мозгового кровообращения (Л.Р. Пожк, 1978).

Атеросклероз венечных артерий в старших возрастных группах часто сочетался с другими локализациями атеросклероза.

Наиболее важным является сочетанное поражение сердца и мозга. В средней возрастной группе обычно наблюдался коронарно-церебральный синдром, а в старшей возрастной группе наиболее часто возникал церебрально-коронарный синдром. При церебрально-инфарктном синдроме в клинической картине мозговые нарушения зачастую были преобладающими или даже единственными, что крайне затрудняло диагностику инфаркта миокарда, вследствие чего в подавляющем большинстве случаев инфаркт миокарда клинически не был распознан. Следует указать, что в течение исследуемого периода число ошибочных клинических диагнозов при ИМ заметно сократилось. Так, в период с 1946 по 1950 г. они составляли 37,5%, а в течение последнего пятилетия (с 1976 по 1980 г.) - 12,1%.

Из проведенного нами анализа секционных материалов следует ряд положений. Выяснилось, что в последние годы тяжелые осложнения атеросклероза - аневризмы аорты, инфаркт миокарда, тромбэмболические осложнения стали наблюдаться заметно чаще. Вместе с тем клиническая диагностика этих осложнений, в частности аневризмы аорты, разрывы сердца при ИМ, церебрально-инфарктного синдрома, тромбэмболии легочной артерии, представляет большие трудности. Это указывает на необходимость дальнейших совместных исследований морфологов и кардиологов с целью систематического анализа допущенных ошибок, что служит делу совершенствования диагностики сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература

1. Покк Л.Р. О влиянии функционального состояния разных отделов центральной нервной системы на развитие экспериментальных инфарктов сердца. - Труды IV Всесоюзного съезда патологоанатомов. М., 1967, 155-157.
2. Покк Л.Р. О влиянии лимбической системы на развитие адреналиновых и ортостатических поражений. - Кардиология, 1968, II4-120.
3. Покк Л.Р. Влияние гексония на развитие некрозов миокарда. - Фармакология и токсикология, 1972, 2, 193-195.
4. Покк Л.Р. Влияние витамина В₁₂ на развитие экспериментальных некрозов миокарда. - Патологическая физиология и экспериментальная терапия, 1972, 5, 75-77.

5. Pokk, L. Influence of Magnesium on the course of Experimental Myocardial Necrosis. - Communications of the First International Symposium On Magnesium Deficit In Human Pathology, Vittel, 1973, 325-328.
6. Kōrge, K., Murasev, E., Pokk, L. Über die Häufigkeit und Klinik der Ruptur von Aneurysmen der Aorta Abdominalis. - Zeitschrift für die Gesamte Innere Medizin und Ihre Grenzgebiete, 1975, 16, 156-159.
7. Pokk, L. The Influence of Magnesium of the Course of Experimental Aortic Lesions. - Summaries of Communications of the Second International Symposium on Magnesium Deficit in Human Pathology, Montreal, 1976, 62.
8. Поки Л.Р. Сахарный диабет и инфаркт миокарда. - Вопросы эндокринологии. Тарту, 1976, 316-318.
9. Поки Л.Р. О морфологии инфаркта миокарда. - Современные проблемы кардиологии. Тарту, 1978, 116-118.

MORPHOLOGICAL INVESTIGATIONS ON CARDIO-VASCULAR PATHOLOGY

L. Pokk

S u m m a r y

Experiments on 550 rabbits demonstrated that destruction of different regions of the brain causes neurogenic disorders in the cardiac circulation, which are demonstrable electrocardiographically and detectable upon histological investigation. The changes are most severe in the destruction of the hippocampus. Under the influence of hexamethonium, electrolytes (KCl, $MgCl_2$) and B_{12} vitamins orthostatic circulatory disorders run with a less marked ECG shifts and reduce the occurrence of destructive changes in the myocardium. Vitamin B_{12} and electrolytes (KCl, $MgCl_2$) administration produced no effect on the development of adrenalin lesions of the myocardium.

Based on the study of the materials of 17,355 autopsies made in 1941 - 1980 in Tartu a significant increase of the frequency of arterioscleretic aneurysms of the aorta, especially of the abdominal aorta and its ruptures, could be established. The incidence of myocardial infarction increased especially in demales during the last 5 years. Relying on the results of pathologico-anatomical investigations, the author deals with the structure of thrombotic complications in atherosclerosis.

ИЗУЧЕНИЕ ОСНОВНЫХ ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ УПРАВЛЕНИЯ
ДЕЯТЕЛЬНОСТЬЮ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА

С.А. Теэсалу
Кафедра физиологии

В работах по физиологии пищеварения на кафедре физиологии ТГУ изучалась секреторная деятельность желудка и поджелудочной железы в условиях хронического и острого опыта. Деятельность слюнных желез изучалась у людей.

Опыты, проведенные в период 1950-1965 гг., показали, что фармакологическое действие на мозговые структуры (хроническое введение субнаркологических доз барбитуратов I раз в сутки в течение 2-3 недель) приводит к резкому повышению секреторной активности желудка и поджелудочной железы и такое состояние продолжается еще длительное время после отмены барбитуратов (Э.Г. Кязр-Кингисепп, Теэсте, 1957; Теэсалу С., 1965). Сдвиги при трансплантированной и денервированной поджелудочной железе (по А.С. Ivy и J. Farrell) были по объему и длительности несколько меньше, чем у собак с целостной иннервацией поджелудочной железы. Такое же различие в реакциях на фоне субнаркологических доз барбитуратов было получено у собак с иннервированным (операция по Павлову) и денервированным (операция по Гейденгайну) маленьким желудочком. Особый интерес представляли наблюдения на малом желудочке (операция по Гейденгайну), отделение кислого желудочного сока из которого уже на некоторое время прекратилось и было восстановлено повторно хроническим введением фенобарбитала (Э.Г. Кязр-Кингисепп, Теэсалу, 1968). Результаты всех вышеприведенных опытов говорят о существенной роли нервных механизмов в регуляции деятельности пищеварительных желез.

Продолжением научного направления изучения регуляции пищеварительных желез являются работы, в которых, начиная с шестидесятых годов, изучается взаимосвязь между интестинальными гормонами и биогенными аминами в управлении функции пищеварительных желез. Была установлена взаимосвязь между моноаминами серотонина (5-OT) и гистамина и интестинальными гормонами - секретина и холецистокинина-панкреозимина

(ХПК/ПЗ) и пентагастрина в регуляции деятельности пищеварительного тракта, в частности поджелудочной железы. В хронических опытах на собаках были обнаружены важные, ранее не известные закономерности участия 5-ОТ в регуляции деятельности поджелудочной железы - малые дозы 5-ОТ стимулируют ферментовыделительную функцию поджелудочной железы и напоминают действие ХПК/ПЗ (С.А. Теэсалу, 1975). Было установлено, что 5-ОТ на уровне ультраструктуры поджелудочной железы вызывает характерные изменения - обнаруживалось увеличение количества аутофагических вакуолей. Эти морфологические изменения отличались от картины, наблюдаемой после введения адреналина, гистамина или ХПК/ПЗ в аналогичных условиях. На основе этих данных можно предположить об особом примитивном способе регуляции формирования и выделения секрета поджелудочной железы под действием 5-ОТ (С.А. Теэсалу, 1979). Действие больших доз 5-ОТ на деятельность поджелудочной железы отличается от влияния малых доз. В острых опытах на кроликах было установлено, что большие дозы 5-ОТ (1-10 мг/кг внутривенно) вызывают изменение деятельности поджелудочной железы аналогично влиянию секретина и гистамина (Т.Х. Хинкрус, 1978). Было установлено участие гипоталамических структур в формировании секреторных эффектов 5-ОТ, ХПК/ПЗ и пентагастрина. Выяснено, что ХПК/ПЗ и пентагастрин подавляют биоэлектрическую активность латерального гипоталамуса. Сравнительно новым и интересным является факт, что 5-ОТ оказывает влияние на биоэлектрическую активность латерального гипоталамуса, аналогичное названным интестинальным гормонам, и что действие серотонина проявляется даже быстрее (Э.Ю. Ханссон, 1979). Этот факт говорит о значении 5-ОТ в модуляции биоэлектрической активности латерального гипоталамуса и о возможной взаимосвязи между 5-ОТ и ХПК/ПЗ в регуляции аппетита и насыщения. На основе этих данных можно предположить опосредование действия ХПК/ПЗ на биоэлектрическую активность латерального гипоталамуса серотонином. В настоящее время проводятся работы по подтверждению этого предположения. Этот подход открывает новые перспективы для понимания механизмов взаимосвязи интестинальных гормонов и биогенных аминов. Результаты наших работ доложены на всесоюзных и международных научных форумах, а также в гастроэнтерологической клинике и указан новый подход к механизмам регуляции аппетита и насыщения - гастроинтестинальный тракт может модулировать активность центральной нервной системы, в частности пищевого центра, через освобождения 5-ОТ.

ХПК/ПЗ и пентагастрина в пищеварительном тракте и их действия на соответствующие нервные структуры. Значение гастроинтестинальных гуморальных факторов в регуляции аппетита является общепризнанным, но нами впервые показано влияние экзогенного 5-ОТ на биоэлектрическую активность латерального гипоталамуса и высказано предположение о возможном опосредовании влияния ХПК/ПЗ на биоэлектрическую активность латерального гипоталамуса именно серотонином.

На основе обобщения результатов собственных опытов и данных литературы о значении 5-ОТ в деятельности поджелудочной железы написана монография "Серотонин и деятельность поджелудочной железы" (С.А. Теасалу, 1979), в которой на примере поджелудочной железы показано особое значение серотонина в регуляции деятельности пищеварительных желез. Указана возможность особого значения серотонина во взаимосвязи с другими интестинальными гормонами, а также простагландинами в управлении деятельностью пищеварительного тракта, в частности поджелудочной железы. Особое значение имеет такая взаимосвязь при стрессовых состояниях организма. Эти факты подчеркивают характерную особенность регуляторных механизмов пищеварительного тракта, а также целостного организма в этих состояниях. Показано увеличение содержания 5-ОТ в слюне человека в условиях умственного напряжения и информативность изучения слюны для оценки тех изменений, которые возникают в организме при стрессовых состояниях. На основе определения многочисленных показателей (около 20-и) в слюне установлена высокая информативность определения содержания глюкозы и электролитов в слюне для оценки умственного напряжения (М.О. Роосалу).

В заключение обзора о работах по пищеварению, которые ведутся на кафедре физиологии ТТУ, следует подчеркнуть, что основная цель их - выяснение регуляторных механизмов деятельности пищеварительных органов в различных функциональных состояниях организма. В этих работах современными методами изучения выяснен ряд важных, ранее не известных фактов, которые имеют существенное значение для понимания механизмов управления деятельностью пищеварительных желез: стимуляция деятельности пищеварительных желез в условиях хронического введения барбитуратов, разнородное действие экзогенного серотонина в зависимости от дозы и способа введения на секреторную деятельность поджелудочной железы, действие серотонина на уровне ультраструктуры поджелудочной железы и на уров-

не гипоталамических структур, изменение обмена серотонина и деятельности слюнных желез в условиях умственного напряжения.

Литература

1. Кязр-Кингисепп Э.Г., Теосте М.Э. Об изменении секреторной деятельности желудочных желез при хроническом введении барбитуратов. - В об.: Проблемы физиологии центральной нервной системы. М.-Л.: изд. АН СССР, 1957, 309.
2. Теэсалу С.А. Изучение секреторной деятельности поджелудочной железы у собак в длительных опытах при применении различных раздражителей. Автореф. канд. дисс. Тарту, 1965.
3. Кязр-Кингисепп Э.Г., Теэсалу С.А. К вопросу о продолжительности секреторной работы гейденгайновских желудочков. - Уч. зап./Тартуский государственный ун-т, вып. 215. Гастроэнтерология, Тарту, 1968, 52-55.
4. Теэсалу С.А. Регуляторная роль серотонина в деятельности поджелудочной железы. Автореф. докт. дисс. Тарту, 1975.
5. Хинрикус Т.Х. Изучение действия серотонина на секреторную функцию поджелудочной железы кролика. Автореф. канд. дисс. Тарту, 1978.
6. Теэсалу С.А., Хинрикус Т.Х., Ханссон Э.Ю. Серотонин в управлении функцией поджелудочной железы. - "Физиология и патология пищеварения", 2. Билатеральный симпозиум ЧССР - СССР. Оломоуц, 1978, с. 123-126.
7. Теэсалу С.А. Серотонин и деятельность поджелудочной железы. Таллин: Валгус, 1979.
8. Ханссон Э.Ю. О влиянии интестинальных гормонов и моноаминов на регуляторные взаимоотношения поджелудочной железы и промежуточного мозга. - В кн.: Мат. респ. симпозиума "Механизма регуляции деятельности и функциональная диагностика болезней поджелудочной железы". Тарту, 1979, с. 148-152.
9. Teesalu, S., Hinrikus, T., Hansson, E., Vaasa, I.-O. The role of serotonin, prostaglandin, secretin and pancreozymin in regulating pancreas activity. Proceedings of the XXVIII International Congress of Physiological Sciences, V. XIV, Budapest, 1980, 742.

10. Роосалу М.О. Об информативности слюны при оценке состояния организма. - Уч. зап./Тартуский гос. ун-т. вып. 555, Тарту, 1980, с. 64-69.

ON INVESTIGATING THE MAIN LAWS GOVERNING THE ACTIVITY OF DIGESTIVE GLANDS

S. Teesalu

S u m m a r y

We have studied the activity of digestive glands (gastric, pancreatic and salivary) in various functional states of the organism. Experiments conducted during 1950 - 1965 show that the long-term administration of subnarcotic phenobarbital doses increases the secretory activity both in the gastric and pancreatic glands. This increase emphasizes the role of nervous mechanisms in the secretory activity of digestive glands. From 1965 on we have investigated the role of biogenic amines and intestinal hormones in regulating the activity of digestive glands. It has been demonstrated that serotonin, depending on the doses given, has a different effect on the pancreatic activity: when given in small doses, its effects are similar to CCK/PZ, in large doses to those of secretin. The inhibitory effects of serotonin on the bioelectric activity of the lateral hypothalamus are similar to those of CCK/PZ and pentagastrin, but serotonin produces a quicker effect. This shows that the effect of CCK/PZ and pentagastrin on the lateral nuclei of the hypothalamus could be mediated by serotonin.

Our data are unique from the point of feeding behaviour. On the basis of our data and the relevant literature we conclude that serotonin, together with intestinal hormones, has an extremely important role to fulfil in regulating the activity of digestive glands in stress conditions of the human organism. We have worked out an informative index for determining the mental stress in man. We were able to do this by measuring the content of glucose, electrolytes and serotonin in saliva.

РЕГУЛЯЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ В ЭНДОКРИННЫХ ОРГАНАХ

А.Ю. Труупыльд

Кафедра патологической анатомии и судебной медицины

Пролиферация клеток представляет собой основной механизм регенерации тканей и органов как в физиологических, так и патологических условиях. Благодаря этому процессу обеспечивается тканевый гомеостаз в структурном, а, следовательно, и функциональном отношениях. Иными словами, пролиферативная способность клеток и степень реализации этой способности в конкретной ситуации лежат в основе обеспечения нормальной жизнедеятельности тканей, органов, организма в целом. Отсюда вытекает необходимость точного знания механизмов регуляции пролиферативных процессов, чтобы целенаправленно управлять ими и избегать возможных патологических отклонений.

Нашей исследовательской группой в последние годы подвергнуты экспериментальному изучению процессы синтеза ДНК и митотического деления клеток в некоторых эндокринных органах (главным образом, в коре надпочечников и аденогипофизе) для выявления их зависимости от различных факторов. При этом нельзя забывать, что регуляционные аспекты пролиферативных изменений в железах внутренней секреции представляются особенно интересными еще потому, что сами эти органы входят в сложнейшую нейроэндокринную регуляторную систему организма. Полноценность функционирования регуляторных систем возможна, однако, лишь в условиях своевременного восполнения структурных элементов при их физиологическом износе и патологической гибели, а также адекватного увеличения количества и объема клеток при компенсаторной гипертрофии или адаптации железы к новым условиям существования. В наших исследованиях основное внимание обращено на хронобиологические функциональные, репарационные и фармакологические аспекты регуляции пролиферативных изменений в эндокринные железах.

Хорошо известно, что размножение клеток любой ткани не находится все время на одном и том же уровне, а подвергается ритмическим циркадным и другим колебаниям. В середине 60-х

годов нами было показано, что у белых крыс максимальное количество клеточных делений в клубочковой зоне коры надпочечника падает на вечерние, а в наружном отделе пучковой зоны — на утренние и дневные часы. Следовательно, клубочковая зона, с одной стороны, и пучковая, с другой, обладают автономным суточным ритмом митотической деятельности (А.Ю. Труупыльд, 1966). Такая автономность биоритмов в отдельных зонах коркового вещества объясняется, по-видимому, их физиологическими особенностями (в клубочковой зоне синтезируются минералокортикоиды, в пучково-сетчатой — глюкокортикоиды). В то же время биоритм пролиферации клеток в разных органах, сопряженных с регуляцией единой функции, могут полностью совпадать. Так, например, Т.Н. Труупыльд (1975) показано, что у крыс суточные кривые синтеза ДНК в клетках мозгового вещества надпочечников и инсулярного аппарата поджелудочной железы, участвующих своими гормонами в регуляции углеводного обмена, идут совершенно параллельно.

В настоящее время В.К. Пертом (1980) изучаются не только суточные, но и сезонные ритмы пролиферативной активности клеток коры надпочечника и аденогипофиза в норме и при стрессовой реакции. Им установлено, что в аденогипофизе крыс высокие показатели пролиферативной активности наблюдаются весной и летом (от февраля до августа), а низкие — осенью и зимой (от сентября до февраля). В коре надпочечника имеются два подъема митотической активности адренокортикоцитов, приходящиеся в клубочковой зоне на май и октябрь-ноябрь, а в пучково-сетчатой — на апрель и октябрь.

Нашими опытами выяснено, что биоритмы пролиферативной активности клеток эндокринных желез имеют постоянный характер и, в основном, сохраняются в патологических условиях. Так, известно, что на высоте острой лучевой болезни у крыс суточный ритм митотической активности клеток в зонах коркового вещества не отличается от соответствующего ритма у интактных животных (А.Ю. Труупыльд, 1966). В условиях формалинового стресса суточные ритмы синтеза ДНК и митотического деления клеток в различных зонах коры надпочечника остаются без изменений. У стрессированных животных сохраняется и сезонный ритм митотической активности клеток в отдельных зонах коркового вещества (В.К. Перт, 1980). Правда, в аденогипофизе крыс при формалиновом стрессе сезонные различия митотического коэффициента выражены меньше, чем у крыс контрольной группы, хотя и в этом случае полного исчезновения ритма не отмечалось.

В совокупности опыты, посвященные изучению хронобиологических аспектов пролиферативных изменений в тканях, имеют несомненную научно-практическую направленность. Дело не только в том, что при постановке любого эксперимента в обязательном порядке должны быть учтены суточные, сезонные и другие ритмические колебания жизнедеятельности, но и в том, что фактором времени определяется периодичность различной чувствительности организма к патогенным агентам и неодинаковой реализации его способностей к восстановительным процессам.

Эффективным стимулятором пролиферативных процессов является функциональная деятельность тканей, в ходе которой происходит физиологический износ структурных элементов с последующей их физиологической регенерацией. Поэтому при воздействиях, вызывающих повышенную функциональную активность эндокринных желез, имеет место как повышение синтеза ДНК в ядрах, так и подъем митотической активности клеток.

Еще в 1969 г. при изучении физиологической регенерации коры надпочечников у белых крыс нами были сформулированы следующие закономерности: 1) пролиферация клеток имеет место в клубочковой зоне или в наружном отделе пучковой зоны при наличии альтеративных изменений соответственно в клубочковой или пучково-сетчатой зонах, 2) периоды максимальных пролиферативных изменений в основном совпадают с периодами наиболее выраженных альтеративных и 3) чем сильнее выражены дистрофические и некробиотические изменения, тем активнее происходит и новообразование клеток (А.Ю. Труупыльд, 1969). В последующие годы отмеченные закономерности нашли подтверждение на новом экспериментальном материале не только для коркового вещества надпочечников, но и для аденогипофиза. В частности, было показано (А.Ю. Труупыльд, 1980), что двусторонняя энуклеация надпочечников у крыс обуславливает весьма четкое реактивное повышение пролиферативной активности клеток аденогипофиза. Это изменение наиболее отчетливо выражено в ранние сроки (через 3-6 суток) после операции, причем по сравнению с митотической активностью более чувствительным показателем являлась интенсивность синтеза ДНК в ядрах аденогипофизарных клеток. На основании этого критерия можно было утверждать, что при повреждении надпочечников в комбинации с другой операцией (нанесение термического ожога печени) реактивные изменения в аденогипофизе выражены в большей степени, чем при повреждении одних надпочечников. Эти реактив-

ные изменения могут быть связаны со стимуляцией не только функции, но и пролиферативных процессов в аденогипофизе вследствие понижения содержания кортикостероидов в крови после удаления значительной части коры надпочечников и усиления стрессовой реакции, вызванной комбинированной операционной травмой.

Учитывая вышесказанное, становится очевидным, что уровень пролиферации клеток в эндокринной железе во многом определяется уровнем ее физиологической активности, и, следовательно, показатели пролиферации клеток могут быть рассмотрены как адекватные критерии функционального состояния ткани.

Нет никакого сомнения в том, что наряду с другими показателями, митотический коэффициент и индекс мечения ядер пролиферирующих клеток являются ведущими параметрами для объективной характеристики процесса репаративной регенерации. В этом плане нами накоплен интересный материал при различных повреждениях надпочечников у белых крыс и мышей.

Благодаря изучению локализации и числа делящихся клеток на всем протяжении коры надпочечников в условиях очагового термического повреждения органа, стало возможным установление факта восстановления погибшей ткани по типу регенерационной гипертрофии, т.е. путем клеточного размножения в незатроутых травмой участках коры поврежденного и в коре контрлатерального неповрежденного надпочечников (А.Ю. Труупыльд, 1966). При истинной репаративной регенерации коркового вещества, имеющей место после энуклеации надпочечников, митотический коэффициент и интенсивность синтеза ДНК показывает не только динамику, но и механизмы становления адренокортикального регенерата. Так, с помощью мечения тритированным тимином ядер адренокортикоцитов было подтверждено наличие несомненного центрипетального перемещения клеток при репаративной регенерации коркового вещества (А.Ю. Труупыльд, 1969).

Рядом наших опытов показано, что по мере осложнения условий репаративной регенерации в регенерате наряду с альтеративными изменениями отмечаются и нарушения воспроизведения клеток и тканей. Это имеет место, например, при двусторонней энуклеации надпочечников у белых мышей (Н.В. Маковой и др., 1976), при аутотрансплантации интактного надпочечника крысы в брюшную стенку и при многократной повторной энуклеации органов через 1,5-месячные интервалы (А.Ю. Труупыльд, 1976). В этих условиях в регенерате постепенно возрастает количест-

во гипертрофированных клеток с гигантскими, явно полиплоидными ядрами. С одной стороны, это явление, несомненно, — компенсаторно-регенераторное, так как в основе его лежит новообразование не только цитоплазматических структур, но и обновление генетического аппарата клеток. С другой стороны, однако, гипертрофию клеток следует рассматривать как вынужденную (или, может быть, правильнее патологическую) форму репаративной регенерации, развертывающуюся в результате поражения митотического деления клеток при сохранении ими способности синтеза ДНК. О том, что гипертрофия не всегда является равноценным эквивалентом гиперплазии клеток, свидетельствует наличие вторичных некробиотических изменений в регенерате, состоящем преимущественно из гипертрофированных адренокортикальных клеток с полиплоидными ядрами. В целом наши опыты показывают, что в качестве самых существенных условий для обеспечения полноценных процессов воспроизведения клеток и тканей необходимы: 1) нормальные взаимоотношения между паренхимой и стромой, в том числе хорошее кровоснабжение восстанавливающего органа и 2) нормальный уровень функциональной активности клеток регенерата.

С целью управления процессами репаративной регенерации, т.е. и процессами пролиферации клеток, поставлены специальные серии опытов с применением фармакологических веществ — различных гормонов и простагландинов. Результаты диссертационной работы Т.Н. Труупыльд (1978) показывают, что в регуляции репаративной регенерации коры надпочечника существенное значение имеют неспецифические (тиреоидин) и специфические (АКТГ, гидрокортизон) гормональные факторы, действие которых реализуется по принципу как прямой, так и обратной связи. Нормальное развитие регенерата коркового вещества надпочечника обеспечивается оптимальной функциональной стимуляцией восстанавливающегося органа. Если эта стимуляция отсутствует (введение гидрокортизона, полная гипопизэктомия), то пролиферация клеток, рост и дифференцировка регенерата подавляются. Наоборот, при слишком сильной стимуляции (введение больших доз АКТГ) усиливается физиологический износ паренхиматозных клеток с появлением вторичных некробиотических изменений.

Одна из последних наших работ (А.Ю. Труупыльд, Т.Н. Труупыльд, 1981) посвящена изучению воздействия разных доз простагландинов E_2 и $F_{2\alpha}$ на митотическую активность и синтез ДНК в ядрах адренокортикального регенерата. Установлено, что

в примененных условиях опыта указанные биологически активные вещества не оказывают какого-либо существенного влияния на пролиферативные процессы. Тем самым результаты работы не подтверждают гипотезу об опосредовании трофного стимула АКГГ на пластические процессы регенерирующей коры надпочечника посредством простагландинов. Нет, однако, никакого сомнения в том, что поиски эффективных способов фармакологического воздействия на процессы воспроизведения клеток и тканей эндокринных органов должны быть продолжены.

Литература

1. Труупыльд А.Ю. Морфологические проявления суточных биологических ритмов в коре надпочечников крыс. - Уч. зап./Тартуский гос. ун-т, вып. 189. Тканевая биология. Тарту, 1966, с. 25-32.
2. Truupyl'd, A.Yu. - Some patterns in adrenal cortical regeneration. Federation Proceedings, 1966, 25, 3, 499-503.
3. Труупыльд А.Ю. Физиологическая и репаративная регенерация коры надпочечников. Автореф. докт. дисс. Тарту, 1969.
4. Труупыльд Т.Н. - Суточные изменения синтеза ДНК в клетках некоторых эндокринных желез у крыс. - В сб.: VI Conference of anatomists, histologists and embryologists in Bulgaria. Plovdiv, may 25-28 1975, p. 101.
5. Маковей Н.В., Цыганкова О.И., Труупыльд А.Ю. К репаративной регенерации коры надпочечника у белых мышей. - В сб.: Тканевая биология./Мат. второго респ. совещания 1-2 июня 1976 г. Тарту, 1976, с. 91-93.
6. Труупыльд А.Ю. О патологических отклонениях репаративной регенерации коры надпочечника. - В сб.: Тканевая биология./Мат. второго респ. совещания 1-2 июня 1976 г. Тарту, 1976, с. 97-100.
7. Труупыльд Т.Н. О гормональной регуляции процессов репаративной регенерации коры надпочечника у крыс. - Автореф. канд. дисс., Тарту, 1978.
8. Перт В.К. Сезонные изменения митотической активности клеток в корковом веществе надпочечника и в аденогипофизе крыс в норме и при реакции стресс. - В сб.: Тканевая биология./Мат. третьего респ. совещания 3-4 июня 1980 г. Тарту, 1980, с. 98-101.

9. Труупыльд А.Ю. Реактивные пролиферативные изменения в аденогипофизе белых крыс в условиях временной адренокортикальной недостаточности. - В сб.: Тканевая биология./Мат. третьего респ. совещания 3-4 июня 1980 г. Тарту, 1980, с. 101-104.
10. Труупальд А.Ю., Труупыльд Т.Н. Влияние простагландинов на репаративную регенерацию коры надпочечников. - В сб.: VI Всесоюзное совещание эмбриологов. Москва 26-30 января 1981 г./Тезисы докладов. М.: Наука, 1981, с. 186.

REGULATIVE ASPECTS OF PROLIFERATIVE PROCESSES IN ENDOCRINE GLANDS

A. Truupõld

S u m m a r y

Results of personal investigations on chronobiologic, functional, reparative and pharmacologic aspects of regulation of cell proliferation in endocrine glands (especially, in the adrenal cortex and adenohypophysis) are reviewed and discussed. It has been concluded that daily and seasonal variations of DNA synthesis and mitotic activity revealed in endocrine glands under normal and pathological conditions must be taken into account by any experimental procedure. A physiological stimulation of an endocrine gland results not only in the increasing of its functional activity but it may also lead to the reactive increase of cell proliferation. Polyploidy of secretory cells determined in complicated cases of reparation is not per se a means of endocrine gland restitution. Rather, being of necessity an equivalent of cell proliferation, it may be not only compensatory and regenerative but also pathologic. Studies of influence of various pharmacologic preparations on cell proliferation in regenerating endocrine glands are shown to be useful by elucidation of regulative mechanisms of reparative regeneration.

АЛЛОСТЕРИЧЕСКАЯ ПРИРОДА И РЕГУЛЯЦИЯ АКТИВНОСТИ
Na, K-АТРаза МОЗГА

Л.Я. Тяхепылд, Э.И. Карелсон, М.К. Цальмер
Кафедра биологической химии

Из различных энзимов, локализованных в плазматических мембранах всех живых клеток, пристальное внимание исследователей привлекает Mg^{2+} -зависимая, Na^+ , K^+ -активируемая аденозинтрифосфатаза (Na, K-АТРаза, КФ 3.6.1.3). Как энзиматическая основа натриевого насоса, она вовлечена в механизмы сопряженного процесса утилизации энергии АТФ и активного трансмембранного транспорта ионов Na и K и участвует тем самым в обеспечении неравномерного распределения этих ионов по обе стороны мембраны и в генерации мембранного потенциала. Наиболее выраженное функциональное значение Na, K-АТРаза и процессы, протекающие с ее участием, приобретают в нервной ткани, так как они составляют биофизическую и нейрохимическую основу нейротрансмиссии.

Особый интерес заслуживают первые результаты ряда исследователей, в том числе и покойного профессора У.С. Тарве (I) о том, что Na, K-АТРаза мозга по кинетическому поведению может быть отнесена к аллостерическим энзимам, имеющим четвертичную структуру и обладающим свойствами кооперативной системы. Поскольку такие системы занимают ключевое и регуляторное положение во многих цепях клеточного метаболизма, наши исследования, обсуждаемые в данном обзоре, были направлены на выяснение аллостерической природы Na, K-АТРаза мозга и механизмов кооперативного взаимодействия ее с эссенциальными активаторами и с некоторыми другими лигандами. Исследования в этом направлении могли бы представить определенный интерес не только для энзимологии, но и для функциональной и прикладной нейрохимии.

Изучение аллостерических энзимов и их кооперативных свойств предполагает выделение из соответствующих источников подходящих энзимных препаратов (ЭП), обладающих достаточно высокой удельной активностью (УА) и не теряющих в ходе выделения целостности четвертичной структуры как основы аллосте-

рических свойств. На этом пути, встречаются многие методические трудности и сложности, вытекающие из липопротеидной структуры Na , K -АТФазы и ее прочного включения в ансамбли плазматических мембран. При помощи многоэтапных и долгосрочных методов из ряда относительно гомогенных источников (наружная часть мозгового вещества почек, электрический орган угря, прямокишечная железа собачьей акулы, солевая железа утки и др.) удалось выделить ЭП Na , K -АТФазы с УА 20-37 ед. на мг белка препарата. Особенно затруднительно получение высокоактивных ЭП Na , K -АТФазы из мозга, обладающего выраженной морфологической гетерогенностью. Поэтому в большинстве исследований используются ЭП мозга с УД около 1 ед./мг белка, хотя отдельными авторами с применением сложной методики удалось получить ЭП с более высокой УА.

Нами разработаны относительно простые и доступные методы выделения ЭП Na , K -АТФазы из мозга крупного рогатого скота, а также кошек, собак и морских свинок. Эти методы, используемые также в других лабораториях нашей страны, включают обработку гомогенатов мозга дезоксихолатом с последующим дифференциальным центрифугированием. Полученные ЭП с УА $2,0 \pm 0,25$ ед. на мг белка использовали для исследования аллостерических свойств и регуляторных механизмов Na , K -АТФазы мозга. Для дальнейшей очистки исходных ЭП Na , K -АТФазы мозга были разработаны методики с применением либо центрифугирования в градиенте плотности сахарозы (М.К. Цильмер, 1975), либо осаждения при помощи сернокислого аммония (М.К. Цильмер, У.С. Тарве, 1975). УА полученных таким образом ЭП составляет соответственно $5,7 \pm 0,85$ и $5,0 \pm 0,36$ ед. на мг белка и выход энзима соответственно 7 и 13%. Нами были установлены также кинетические параметры (рН-оптимум, K_m , $K_{0,5}$ для Na^+ и K^+) для полученных ЭП Na , K -АТФазы мозга, совпадающие в общем с данными литературы. Из других энзиматических характеристик Na , K -АТФазы мозга заслуживают внимания субстратное торможение энзима при концентрации АТФ 4,5 мМ (М.К. Цильмер, 1975), а также установленные нами удельная активность K -паранитрофенилфосфатазы (16-21%) и ее кинетические параметры. Молекулярная активность Na , K -АТФазы мозга, вычисленная по ее УА и концентрации активных центров (последняя определялась по включению ^{32}P из ^{32}P /АТФ), составляет 9400 мин^{-1} . Выявлены 2 белковые фракции ЭП, связывающие ^{32}P (Tarve, U.S. et al., 1973).

Согласно современным представлениям в основе аллостери-

ческих свойств Na, K-АТРаза лежат ее функциональные группы и молекулярная организация в плазматической мембране. Na, K-АТРаза представлена в виде сложной олигомерной структуры, состоящей из фосфолипидов и белкового компонента. Липидный компонент создает, очевидно, среду для конформационных переходов второго. Сама белковая часть, состоящая из каталитической и глюкопротеидной субъединиц, функционирует со своими активными группами как акцептор субстрата (Mg-АТР) и активирующих ионов (Na^+ , K^+) и как транслокатор последних. При этом аллостерическая природа Na, K-АТРаза предполагает наличие кооперативного характера связывания эссенциальных и не-эссенциальных эффекторов с соответствующими центрами (функциональными группами) молекулы энзима.

Наши работы, направленные на выявление аллостерических свойств Na, K-АТРаза мозга, показали, что активирующее влияние эссенциальных эффектов — ионов Na и K на активность фермента характеризуется сигмоидными кривыми зависимости активности фермента от концентрации ионов. Величины коэффициента Хилла (n_H), показывающего степень кооперативного связывания эффекторов с ферментом, оказались как для Na^+ , так и для K^+ выше единицы (1,2–2,2), что свидетельствует о кооперативном характере связывания этих катионов с ферментом. Найденное возрастание n_H для K^+ с 1,6 до 2,2 при увеличении концентрации Na^+ с 100 мМ до 200 мМ подтверждает наличие у Na, K-АТРаза мозга гетеротропного кооперативного эффекта. В то же время как субстрат (АТР), так и специфический ингибитор Na, K-АТРаза (уабаин) не связываются с ферментом кооперативно (n_H в пределах единицы). Далее оказалось, что степень кооперативного связывания Na^+ и K^+ (величина n_H) зависит от метода выделения ЭП: ЭП, полученные менее сложной и длительной методикой, обнаружили более высокий n_H (У.С. Тарве, 1975; Паэсалу и др., 1977).

Одним из наиболее существенных доказательств в пользу аллостерических свойств фермента считается исчезновение его кооперативных свойств под действием десенсибилизирующих факторов (детергенты, мочевины, нагревание и др.), разрушающих четвертичную структуру. Такой подход в отношении Na, K-АТРаза мозга почти не нашел использования. Наши исследования показали, что обработка ЭП Na, K-АТРаза мозга мочевиной (0,5–1,0 М, 5 мин), температурой (55°C, 5 мин), додецилсульфатом (0,05 мг на мг белка, 20 мин) приводит к превращению сигмоидных кривых зависимостей активности энзима от концентрации

Na^+ и K^+ в гиперболические и снижению μ_{H} до единицы. Представленные результаты служат новым подтверждением аллоsterической природы и кооперативных свойств Na , K -АТРаза мозга.

Вышеприведенные положения выдвигают вопрос не только об активном, но и об аллоsterических центрах Na , K -АТРаза мозга, участвующих в связывании ионов Na и K , а также других регуляторных эффекторов.

По данным литературы в активном центре Na , K -АТРаза установлено наличие карбоксильной группы аспарагиновой или глутаминовой кислот, а также предположено наличие Н-группы цистеина и ОН-группы серина или тирозина. Результаты ряда авторов, а также наши исследования показали, что карбодиимид (модификатор карбоксильной группы) подавляет активность Na , K -АТРаза, а АТР проявляет защитное действие в отношении этого ингибирования. Заслуживает, однако, внимание и тот факт, что ионы Na^+ и K^+ проявляют также защитный эффект в отношении ингибирующего действия карбодиимида и конкурируют с этим модификатором за фермент (М.К. Цильмер, У.С. Тарве, 1975). В то же время по нашим данным *p*-хлормеркурибензоат (ингибитор SH-групп) не проявляет конкуренцию с ионами Na^+ и K^+ за Na , K -АТРаза мозга, хотя тормозит необратимо ее активность. Фосфорорганический ингибитор (производное метилтиофосфата), блокирующий ОН-группы, угнетает активность энзима лишь на 10%.

На основании этих результатов можно заключить, что свободным карбоксильным группам молекулы Na , K -АТРаза мозга принадлежит существенная роль не только в механизме гидролиза АТР в активном центре, но и в связывании эссенциальных активирующих катионов в аллоsterических центрах. SH-группы, хотя и могут участвовать в гидролизе АТР, не входят, очевидно, в состав аллоsterических центров. В то же время наши результаты не подтверждают роль ОН-группы ни в активных, ни в аллоsterических центрах.

Несомненный интерес представляет проблема регуляции активности Na , K -АТРаза мозга как аллоsterического энзима не только эссенциальными ионами Na и K , но и другими физиологическими и неприродными факторами. В этом аспекте наше внимание было уделено ионам NH_4^+ и психотропным средствам (ПС). По данным литературы и нашим исследованиям NH_4^+ *in vitro* активизирует Na , K -АТРаза мозга путем замещения K^+ . Коэффициент Хилла для NH_4^+ (как и для K^+) оказался выше единицы, что свидетельствует о том, что и ионы NH_4^+ относятся к аллосте-

рическим эффекторам Na , K -АТФазы мозга. Этот вопрос представляет особый интерес в связи с тем, что по литературным данным и нашим работам (Л.Я.Тяхепыльд и др., 1970) уровень свободного преформированного аммиака в мозгу служит тонким показателем его функционального состояния в физиологических и патологических состояниях и тем самым может стать важным регуляторным фактором активности Na , K -АТФазы и активного транспорта одновалентных катионов.

Вместе с тем аммиак может участвовать в регуляции активности Na , K -АТФазы мозга также путем связывания с карбоксильными группами с путем их амидирования активных центров этого фермента. Действительно, как показали наши эксперименты аммиачная интоксикация приводит к снижению активности Na , K -АТФазы мозга с одновременным увеличением степени амидирования карбоксильных групп белков мозга. При экспериментальной уремии установлена обратная зависимость (Л.Я. Тяхепыльд, 1975).

Нами и другими авторами установлено, что нейро- и психотропные средства различных классов, особенно нейролептики и трициклические антидепрессанты, оказывают сильное ингибирующее действие на Na , K -АТФазу мозга как *in vitro*, так и *in vivo*. При этом по кинетическим исследованиям кривая ингибирования энзима в зависимости от возрастающих концентраций нейролептиков (левомепромазин, хлорпромазин, перфеназин, галоперидол), антидепрессантов (имипрамин, тразодон) и психостимуляторов (фенамин, центедрин) отличается от классической гиперболы, имея часто промежуточное плато. n_H для изученных ПС был найден выше единицы (1,2-2,5). Эти факты свидетельствуют о том, что названные ПС связываются с Na , K -АТФазой мозга кооперативно и являются тем самым аллостерическими эффекторами. Однако свойствами аллостерических ингибиторов обладают, по-видимому, не все нейротропные средства, в частности, ипрониазид (ингибитор моноаминоксидазы) и новокаин (местный анестетик). Поскольку изученные ПС не изменяют $n_H \text{Na}^+$ и K^+ с Na , K -АТФазой мозга, то они связываются, очевидно, с теми же аллостерическими центрами, которые связывают Na^+ и K^+ . Такое представление находится в соответствии с установленными нами фактами о том, что ПС (за исключением ипрониазида и новокаина) конкурируют за Na , K -АТФазу либо с Na^+ (левомепромазин, хлорпромазин, мажентил, этаперазин, имипрамин, тразодон, центедрин), либо с K^+ (галоперидол, амизил, фенамин). Вполне возможно, что конкуренция ПС с эссенциаль-

ными активирующими ионами за энзим и лежит в основе их ингибирующего действия. Можно представить себе, что эти ПС в организме диссоциируются на катионы и в такой форме связываются с анионными аллостерическими центрами Na, K-АТФазы мозга, с которыми связываются и Na^+ и K^+ .

Таким образом, вышеприведенные результаты в совокупности подтверждают аллостерическую природу Na, K-АТФазы мозга и показывают, что не только эссенциальные лиганды (Na^+ и K^+), но и другие физиологические эффекторы (NH_4) и не природные физиологически активные соединения (ПС) могут служить аллостерическими регуляторами ее активности (14).

Литература

1. Tarve, U., Brechtlova, M. Effects of psychopharmacological agents on brain metabolism. I. Effects of imipramine and ouabain on the $(\text{Na}^+ + \text{K}^+)$ -activated ATPase from brain microsomes and cooperative interactions with the enzyme² - J. Neurochem., 1967, 14, 283-290.
2. Тяхепыльд Л.Я., Тарве У.С., Лиллелехт В.А. О свойствах и роли АТФаз головного мозга. - Мат-лы У Всесоюз. конф. по нейрохимии. Тбилиси: Мецниереба, 1970, 437-451.
3. Тарве У.С., Цильмер М.К. Очистка Na^+ , K^+ -АТФазы мозга. - В сб.: Биофизика мембран, ч. I. Каунас, 1971, с. 748-754.
4. Tarve, U.S., Zilmer, M.K., Kullisaar, T.E., Tähepõld, L. J. Partial purification of brain Na^+ , K^+ -ATPase and identification of its protein components. Abstr. of IX Intern. Cong. of Biochemistry. Stockholm, 1973, p. 262.
5. Пазасаду Э.И., Тарве У.С., Тийгимяз Э.К., Тяхепыльд Л.Я. Об участии связанной с мембранами Mg^{2+} и $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -АТФазы мозга в механизме действия психотропных средств. - В сб.: Вопросы нейрохимии. Л.: Наука, 1974, 107-118.
6. Тарве У.С. Na^+ , K^+ -АТФаза мозга: общая характеристика, аллостерическая регуляция и влияние психотропных средств. Автореф. докт. дисс. Тарту, 1975.
7. Тяхепыльд Л.Я. Участие обратимого амидирования белков мозга в метаболизме аммиака и его детоксикации, Автореф. докт. дисс. Тарту, 1975.

8. Цильмер М.К. Изолирование Na^+ , K^+ -АТФазы и K^+ -фосфатазы из мозга и сравнительное изучение их свойств и функциональных групп. Автореф. канд.дисс. Тарту, 1975.
9. Цильмер М.К., Тарве У.С. Выделение активного препарата Na^+ , K^+ -АТФазы и изучение роли карбоксильных, сульфгидрильных и гидроксильных групп в ее активности. - Укр. биохим. ж., 1975, 47, 458-464.
10. Тарве У.С., Паэсалу Э.И., Тяхепыльд Л.Я. Сравнительное изучение некоторых психотропных средств на активность Na^+ , K^+ -АТФазы мозга *in vitro*. - Укр. биохим. ж., 1976, 48, 326-331.
11. Паэсалу Э.И. Участие Na^+ , K^+ -АТФазы мозга в механизме центральных эффектов некоторых нейротропных средств. Автореф. канд. дисс. Тарту, 1977.
12. Паэсалу Э.И., Тарве У.С., Тяхепыльд Л.Я., Цильмер М.К. О структурных и функциональных особенностях аллостерической регуляции активности Na^+ , K^+ -АТФазы мозга. - В сб.: Вопросы нейробиологии, 61-70, Л., 1977.
13. Паэсалу Э.И., Тарве У.С., Тяхепыльд Л.Я. Сравнительное действие психотропных средств на ориентировочно-двигательные реакции и активность Na , K -АТФазы мозга *in vivo*. - Фармакол. токсикол., 1979, 42, 1, 7-II.
14. Tähsepõld, L., Tarve, U., Karelson, E., Zilmer, M., Kengsepp, A.-T. Cooperative interactions of Na , K -ATPase with some ligands and effectors. Abstracts of 6th Joint Symp. of the Biochem. Societies of the GDR and USSR. Tallinn, 1981, 123.

THE ALLOSTERIC NATURE AND ACTIVITY REGULATION OF
NA, K-ATPASE OF THE BRAIN

L. Tähepõld, E. Karelson, M. Zilmer

S u m m a r y

The purpose of this study is to investigate the allosteric nature of the Na, K-ATPase preparations isolated from the brain of rats and oxen by a new technique developed at the laboratory of the Department of Biological Chemistry at Tartu State University and study the interactions between the preparations and their essential ligands (Na^+ , K^+) and some other effectors (NH_4^+ , psychotropic drugs). All the ligands and effectors studied proved to interact with the brain Na, K-ATPase (the Hill coefficient was higher than the unit). The desensibilization of the enzyme preparations with urea, DDS and by heating reduces the Hill coefficients of Na^+ and K^+ to the unit. Psychotropic drugs, neuroleptics and antidepressants in particular, are potent inhibitors of brain Na, K-ATPase. The inhibitive effect of psychotropic drugs on Na, K-ATPase may be explained by the drugs competing the sodium or potassium ions. The fact that carbodiimide competes sodium and potassium ions in Na, K-ATPase and the ions are able to block the inhibitory effect of the carbodiimide points to the role played by the carboxyl groups in the allosteric centre of Na, K-ATPase. Thus it can be concluded that Na, K-ATPase of the brain is an allosteric enzyme and its essential ligands and some other effectors may serve as allosteric regulators of its activity.

ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ГИГИЕНИЧЕСКОЙ НАУКИ
В ТТУ ПО ИЗУЧЕНИЮ ОСНОВНЫХ ФАКТОРОВ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ

М.П. Уйбо, А.Э. Янкус

Кафедра гигиены и организации здравоохранения

Становление экспериментальной гигиены в Тартуском университете началось с 60-х годов прошлого столетия. Однако систематическое изучение различных факторов внешней среды стало возможным лишь после создания самостоятельной кафедры гигиены в 1895 г. Под руководством проф. Г. Хлопина изучалось санитарное состояние городов, процессы загрязнения и самоочищения водоемов, различные стороны питания населения и т.д. Большинство завершенных работ было опубликовано в 3-томном сборнике. Основными направлениями научных исследований школы Г. Хлопина были коммунальная гигиена и гигиена питания, которые остаются традиционными для кафедры и по сей день (М. Уйбо, 1970).

После Великой Отечественной войны в период восстановления кафедры целью гигиенических исследований кафедры было содействие быстрой ликвидации последствий войны в городе Тарту. Санитарно-топографическое и лабораторное исследование воды колодцев города Тарту в 1947 г. показало, что только 25,6% колодцев соответствуют гигиеническим требованиям, а 14,3% из них являются сильно загрязненными и могут быть источником водных инфекций. Химическими и бактериологическими исследованиями было установлено также сильное загрязнение воды реки Эмайги. Эти первые исследования кафедры гигиены в начале советского времени стали основой для паспортизации колодцев, для реконструкции водопроводной и канализационной сетей города.

Научная деятельность кафедры интенсифицировалась в 60-х годах, когда все научные работы были сосредоточены вокруг двух основных проблем: "Питание здорового и больного человека" и "Научные основы гигиены населенных мест". Исследование фактического питания и обмена веществ детей и подростков города Тарту (М. Уйбо, 1967) и различных районов Эстонской ССР (М. Уйбо и др., 1976) выяснило существенные недостатки в хи-

мическом составе пищевых рационов. При сравнении с физиологическими нормами питания обнаружился недостаток белков, особенно животного происхождения (в домах ребенка 77-95%, в детских садах 53-59%, в школах-интернатах 38-39%, в общеобразовательных школах 40-55% от общего количества белков), витаминов (особенно витамина С) и минеральных веществ (особенно кальция, а в грудном возрасте - фосфора). По калорийности пищевые рационы соответствовали физиологическим нормам или превышали их. Однако соотношение белков, жиров и углеводов оказалось неблагоприятным. Существенных различий между рационами городских и сельских детских учреждений не наблюдалось, в обоих случаях были обнаружены значительные сезонные колебания химического состава рационов. Самый большой недостаток и наибольший дисбаланс пищевых веществ обнаружился в весенний период года (М. Уйбо, 1978).

На фоне несбалансированного питания были отмечены некоторые отклонения в показателях обмена веществ. Обеспеченность витамином В₂, а особенно витамином С в весенние месяцы была недостаточной во всех возрастах. Содержание холестерина, бета-липопротеидов и фосфолипидов в сыворотке крови учащихся школ различного профиля достигало верхнего предела норм или превышало их, причем нарушения жирового обмена начинались уже в предпубертатном возрасте. Была выявлена положительная корреляция между содержанием холестерина в сыворотке крови, калорийностью пищи и содержанием жиров, отрицательная корреляция - с содержанием белков. Изучение углеводного обмена у школьников с применением теста толерантности к глюкозе показало высокие числовые значения и замедленную тенденцию понижения содержания сахара в крови после нагрузки. Результаты этих исследований явились дополнительным подтверждением правила о соответствии ферментных констелляций организма химическим структурам пищи. С целью улучшения питания детей для дошкольных детских учреждений были разработаны и опубликованы соответствующие методические материалы (М. Уйбо, 1970).

Большое практическое значение имели исследования химического состава и питательной ценности местных продуктов питания и продукции пищевой промышленности Эстонской ССР. Исследование 13 образцов хлеба и булки, обогащенных молочными белками, подтвердило целесообразность использования побочных продуктов молочной промышленности с целью повышения биологической ценности белков хлебо-булочных изделий - за счет

повышения содержания лизина, метионина и триптофана, улучшается сбалансированность эссенциальных аминокислот (М. Уйбо, 1970). Исследование химического состава и питательной ценности продуктов Тартуского консервного завода послужило основой для выработки рецептур для производства высокопитательных консервов для детского питания.

В области проблемы "Научные основы гигиены населенных мест" главное внимание кафедры обращала на водный фактор здоровья. Были хорошо изучены качество и содержание микроэлементов воды открытых и подземных водоисточников Эстонской ССР и их значение в краевой патологии. В ходе исследований было установлено, что Эстония относится к геохимическим провинциям, бедным биологически важными микроэлементами, как медь, никель, молибден, марганец, отчасти также йод, фтор и бор. Кобальт, хром, ртуть, серебро и ванадий обнаружены в ничтожных количествах, а литий, мышьяк, висмут, вольфрам и титан вообще не обнаружены (A. Saava et al., 1973). Из алиментарных эндемических заболеваний основное значение в краевой патологии имеют эндемический зоб и флюороз (в западной части Эстонии). Однако большинство из используемых источников питьевой воды содержит фтора ниже оптимальной концентрации. Исследование состояния зубов школьников в различных населенных пунктах Эстонии выяснило, что поражаемость кариесом постоянных зубов составляет 48,9-82%, в зависимости от содержания фтора в воде (Б. Кийк, М. Уйбо, 1976). Изучение химического, в особенности микроэлементного состава воды явилось основой для производства местных минеральных вод и для разработки рекомендаций фторпрофилактики кариеса зубов у детей.

Немаловажное оздоровительное и народнохозяйственное значение имеет санитарногигиеническая оценка водных ресурсов и изучение вопросов санитарного использования их в республике. Комплексные (санитарно-топографические, гидрологические, гидрохимические, микробиологические и гидробиологические) исследования рек Южной Эстонии показали, что действующие правила охраны поверхностных вод от загрязнения сточными водами нуждаются в уточнении, в зависимости от местных условий (А. Саава, 1967). Установление закономерности загрязнения и самоочищения малых рек были учтены при составлении классификации загрязнения водоемов Прибалтийских республик.

Несомненным вкладом в дело внедрения науки в практику являются договорные научные работы кафедры, большинство из

которых касается комплексного санитарно-гигиенического исследования условий труда и углубленного анализа заболеваемости рабочих. В результате этих работ выработаны перспективные планы реконструкции центрального водоснабжения городов Тарту и Раквере, расширилась и улучшилась научная организация труда на швейной фабрике "Сантар", на Тартуском заводе сельскохозяйственных машин "Быйт" и на Тартуском опытном заводе пластических масс (Л. Таннинг, М., Уйбо, 1980).

В настоящее время к числу наиболее актуальных вопросов науки и социальной практики относятся проблемы взаимодействия человека и окружающей среды. Актуальность этих проблем ныне связывается с так наз. экологическим кризисом, сущность которого заключается в конфликте человека с природой, возникающем как неизбежное следствие роста населения, научно-технического прогресса и развития промышленного и сельскохозяйственного производства. В связи с этим актуальность приобрело всестороннее изучение вышеуказанных проблем во всем мире.

Решением Головного совета комплексной научно-технической программы Минвуза СССР "Человек и окружающая среда" от 17 декабря 1980 г. головным вузом по изучению проблемы "Медицинские аспекты охраны окружающей среды" утвержден Тартуский государственный университет. Председателем данного Проблемного совета назначен заведующий кафедрой гигиены и организации здравоохранения Тартуского госуниверситета докт. мед. наук проф. А.Э. Яннус. Проблема охватывает четыре направления:

1. Влияние загрязнения окружающей среды на здоровье человека;

2. Санитарно-гигиенические аспекты охраны окружающей среды;

3. Изучение процессов циркуляции и накопления пестицидов и их метаболитов во внешней среде, разработка методов прогнозирования их опасности для здоровья населения и методы защиты здоровья населения;

4. Изучение процессов адаптации и утомления организма к различным условиям среды.

В разработке комплексной программы участвует в настоящее время 17 вузов СССР.

С 1981 г. научная деятельность преподавательского состава кафедры гигиены и организации здравоохранения будет сосредоточена на изучении проблемы охраны окружающей среды из медицинских аспектов.

Литература

1. Уйбо М. Санитарно-гигиеническое исследование питания детей детских садов города Тарту. Автореф. канд. дисс. Тарту, 1967, 43 с.
2. Саава А. О методике изучения и оценки санитарного состояния малых рек в условиях Эстонской ССР. Автореф. канд. дисс., Тарту, 1967. 24 с.
3. Уйбо М. Об основных направлениях научно-исследовательской деятельности кафедры гигиены Тартуского университета. - Мат. научн. конф., посвященной 75-летию кафедры гигиены Тартуского государственного университета и 30-летию Тартуской городской СЭС. Тарту, 1970, 37-55.
4. Uibo, M. Laste toitlustamisest. Metoodiline materjal koolieelsetele lasteasutustele. Eesti NSV Tervishoiu Ministeerium. Tallinn, 1970, 52 lk.
5. Уйбо М. Оценка эффективности обогащения хлебобулочных изделий белками побочных продуктов молочной промышленности в Эстонской ССР. - Мат. научн. конф., посвященной 75-летию кафедры гигиены Тартуского государственного университета и 30-летию Тартуской городской СЭС. Тарту, 1970, 76-80.
6. Saava, A., Ratnik, V., Uibo, M. Eesti vete mikroelementide tähtsus patoloogias. - Eesti Loodus, 1973, 10, 606-608.
7. Уйбо М., Нийт М., Танинг Л. Некоторые особенности питания и обмена веществ детей и подростков Эстонской ССР. - Актуальные проблемы гигиены питания и воды. /Материалы конференции. Тарту, 1976, с. 133-137.
8. Кийк В., Уйбо М. Поражаемость кариесом зубов у школьников и возможные пути ее профилактики в Эстонской ССР. - Актуальные проблемы гигиены питания и воды. /Материалы конференции. Тарту, 1976, с. 133-137.
9. Уйбо М. Сбалансированность пищевых рационов детских учреждений Эстонской ССР в различные периоды года. - Гигиена детей, подростков и студентов. /Материалы конференции гигиенистов и санитарных врачей Литовской ССР. Вильнюс, 1978, 67-69.

Ю. Таннинг Л., Уйбо М. Научная деятельность кафедры гигиены ТТУ в целях охраны труда работников промышленных предприятий. - Медицинский факультет - здравоохранению./Тезисы докладов. Тарту, 1980, 13-14.

ACHIEVEMENTS AND PROSPECTS FOR THE SCIENCE OF HYGIENE IN ENVIRONMENTAL STUDIES IN TARTU UNIVERSITY

M. Uibo, A. Jannus

S u m m a r y

Scientific hygiene as a subject was introduced in Tartu University in the 60s of the past century. In 1895 an institute (a department) of hygiene was opened in Tartu University. At the Department, headed by Professor G. Chlopin, intensive research work was started to elaborate new methods of environmental studies. G. Chlopin founded a school of hygienists engaged in studies of communal and provisioning hygiene. The traditions of this school were kept at the Department in bourgeois Estonia as well as in Soviet Estonia.

In the first post-war years the work of the Department was mainly aimed at doing away with the unfavourable sanitary consequences of the war. Since the 1960s research work at the Department has been concentrated on the following two problems: "Diet for sound man and diseased man" and "Scientific fundamentals for urban hygiene". Within twenty years the topics studied included: factual catering for children, metabolism in young people and students, chemical composition of local victuals and their biological value, sanitary state of water resources in the Estonian SSR, composition of trace elements in underground and surface waters, and some other problems of water and food hygiene. The Department will continue studying problems concerning sanitary protection of the environment.

С о д е р ж а н и е

Алликметс Л.Х. Результаты и направления нейро-психо-фармакологических исследований на медицинском факультете	3
Allikmets, L. Neuro-psychopharmacological studies in the Medial Faculty of Tartu State University, their trends and results. Summary	10
Аренд Ю.Э. Вопросы нейроэндокринной регуляции репаративной регенерации соединительной ткани	II
Arend, U. On the neuro-endocrinous regulation of the reparative regeneration of the connective tissue. Summary	17
Васар Э.Ф. Об исследованиях по физиологии дыхания	18
Vasar, E. Studies on respiration physiology. Summary ..	23
Вихалемм Т.Э., Виллако Л.А., Кенгсепп А.-Т.О., Линд А.н., Холло В.Л. Локализация, свойства и адаптационные изменения транспортных аденозинтрифосфатаз в пищеварительных железах	24
Vihailemm, T., Villako, L., Kengsepp, A.-T., Lind, H., Hollo, V. Localization, properties and adaptive changes of transport adenosinetriphosphatases in digestive glands. Summary	32
Калликорм А.П. Исследования по проблеме гормональной регуляции жизнедеятельности	33
Kallikorm, A. Studies of vital processes of hormonal regulation. Summary	40
Кару Т.Э. Автоматизация функциональных исследований в спортивной медицине	4I
Karu, T. Automation in Sports Medicine Performance Laboratory. Summary	45

Когерман-Лепп Э.П., Лепп А.И. Исследования по анатомии в Тартуском государственном университете	46
Kogerman-Lepp, E., Lepp, A. Research in the field of anatomy in Tartu State University. Summary	51
Ленцнер А.А., Ленцнер Х.И., Микельсаар М.Э. Биология лактобацилл микрофлоры человека	52
Lenzner, A., Lenzner, H., Mikelsaar, M. Biology of lactobacilli of human microflora. Summary	62
Лоога Р.Ю. Значение изменений реологических свойств крови в патологии	64
Looga, R. The significance of blood rheology in the pathogenesis of diseases. Summary	69
Микельсаар А.-В.Н. Актуальные проблемы цитогенетики человека: хромосомный полиморфизм	70
Mikelsaar, A.-V. Chromosome polymorphism - a topical sphere of research in cytogenetics of man. Summary	76
Покк Л.Р. Морфологические исследования по вопросам сердечно-сосудистой патологии	77
Pokk, L. Morphological investigations on cardio-vascular pathology. Summary	83
Тээсалу С.А. Изучение основных закономерностей управления деятельностью пищеварительного тракта	84
Teesalu, S. On investigating the main laws covering the activity of digestive glands. Summary	88
Труупылд А.Ю. Регуляционные аспекты пролиферативных процессов в эндокринных органах	89
Truupõld, A. Regulative aspects of proliferative processes in endocrine glands. Summary	95
Тяхепылд Л.Я., Карелсон Э.И., Цильмер М.К. Аллостерическая природа и регуляция активности Na, K-АТФазы мозга	96
Tähepõld, L., Karelson, E., Zilmer, M. The allosteric nature and activity regulation of Na, K-ATPase of the brain. Summary	103

Уйбо М.П., Яннус А.Э. Достижения и перспективы гигиени- ческой науки в ТТУ по изучению основных факторов внешней среды	104
Uibo, M., Jannus, A. Achievements and prospects for the science of hygiene in environmental studies in Tartu University. Summary	109